

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1927

THÈSE

N°

52

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Eugène DUPALUD**

Né à Bonneville (Haute-Savoie) le 5 juillet 1898

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'EXCRÉTION RÉNALE  
DE L'URÉE

(La constante uréo-sécrétoire d'Ambard)

---

Travail des services et laboratoires de M. le Professeur Roussy

---

*Président : M. ROUSSY, professeur.*

---

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—  
1927



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1927

---

THÈSE

N°

52

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Eugène DUPALUD**

Né à Bonneville (Haute-Savoie) le 5 juillet 1898

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'EXCRÉTION RÉNALE  
DE L'URÉE

(La constante uréo-sécrétoire d'Ambard)

---

Travail des service et laboratoires de M. le Professeur Roussy

---

*Président : M. ROUSSY, professeur.*

---

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

---

1927

## I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                                        |               |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Anatomie . . . . .                                                     | NICOLAS.      |
| Anatomie médico-chirurgicale. . . . .                                  | CUNÉO.        |
| Physiologie . . . . .                                                  | ROGER.        |
| Physique médicale . . . . .                                            | STROHL        |
| Chimie organique et chimie générale . . . . .                          | DESGREZ.      |
| Bactériologie. . . . .                                                 | LEMIERRE.     |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale . . . . .                 | BRUMPT.       |
| Pathologie et thérapeutique générales . . . . .                        | Marcel LABBÉ. |
| Pathologie médicale . . . . .                                          | SICARD.       |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                                      | LECÈNE.       |
| Anatomie pathologique . . . . .                                        | ROUSSY.       |
| Histologie . . . . .                                                   | PRENANT.      |
| Pharmacologie et matière médicale . . . . .                            | TIFFENEAU.    |
| Thérapeutique . . . . .                                                | CARNOT.       |
| Hygiène . . . . .                                                      | Léon BERNARD. |
| Médecine légale . . . . .                                              | BALTUAZARD.   |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .                   | MÉNÉTRIÉR.    |
| Pathologie expérimentale et comparée . . . . .                         | RATHERY.      |
| Clinique médicale . . . . .                                            | GILBERT.      |
|                                                                        | BEZANÇON.     |
|                                                                        | ACHARD.       |
|                                                                        | WIDAL.        |
| Hygiène et clinique de la première enfance . . . . .                   | MARFAN.       |
| Clinique des maladies des enfants . . . . .                            | NOBÉCOURT.    |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. . . . . | H. CLAUDE.    |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . . . .              | JEANSELME.    |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .                     | GUILLAIN.     |
| Clinique des maladies infectieuses . . . . .                           | TEISSIER.     |
| Clinique chirurgicale . . . . .                                        | DELBET.       |
|                                                                        | HARTMANN.     |
|                                                                        | LEJARS.       |
|                                                                        | GOSSET.       |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                                     | TERRIEN.      |
| Clinique urologique. . . . .                                           | LEGUEU.       |
| Clinique d'accouchements . . . . .                                     | COUVELAIRE.   |
|                                                                        | BRINDEAU.     |
|                                                                        | JEANNIN.      |
| Clinique gynécologique . . . . .                                       | J.-L. FAURE.  |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie . . . . .                | OMBRÉDANNE.   |
| Clinique thérapeutique médicale . . . . .                              | VAQUEZ.       |
| Clinique oto-rhino-laryngologique. . . . .                             | SEBILEAU.     |
| Clinique thérapeutique chirurgicale . . . . .                          | DUVAL.        |
| Clinique propédeutique . . . . .                                       | SERGENT.      |
| Sans chaire. . . . .                                                   | ROUVIÈRE.     |
|                                                                        | BRANCA.       |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE.

### MM.

ALGLAVE . . Pathologie chirurgicale.  
 AUBERTIN . . Pathologie médicale.  
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.  
 BAUDOUIN . . Pathologie médicale.  
 BINET . . . . Physiologie.  
 BLANCHETIÈRE . Chimie biologique.  
 BRULÉ . . . . Pathologie médicale.  
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.  
 CHAMPY . . . Histologie.  
 CHIRAY . . . Pathologie médicale.  
 CLERC . . . . Pathologie médicale.  
 DEBRÉ . . . . Hygiène.  
 I. de JONG . . Anatomie pathologique.  
 DUVOIR . . . Médecine légale.  
 ÉCALLE . . . . Obstétrique.  
 FIESSINGER . Pathologie médicale.  
 FOIX . . . . Pathologie médicale.  
 GARNIER . . Pathologie expérimentale.  
 HARVIER . . . Pathologie médicale.  
 HEITZ-BOYER . Urologie.

### MM.

HOVELACQUE . Anatomie.  
 JOYEUX . . . Parasitologie.  
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.  
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.  
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.  
 LEMIERRE . . Pathologie médicale.  
 LÉVY-SOLAL . Obstétrique.  
 LHERMITTE . Pathologie mentale.  
 LIAN . . . . Pathologie médicale.  
 MATHIEU . . Pathologie chirurgicale.  
 METZGER . . . Obstétrique.  
 MONDO . . . Pathologie chirurgicale.  
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale.  
 MULON . . . . Histologie.  
 PHILIBERT . . Bactériologie.  
 RICHAET Fils . Physiologie.  
 VAUDESCAL . Obstétrique.  
 VERNE . . . . Histologie.  
 VELTER . . . Ophthalmologie.

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

### POUR LE SERVICE DES EXAMENS

### MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.  
 GOUGEROT . . Pathologie médicale.  
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.  
 LE LORIER . . Obstétrique.  
 MOCQUOT . . Pathologie chirurgicale.

### MM.

RETTERER . . Histologie.  
 RIBIERRE . . Pathologie médicale.  
 TANON . . . . Pathologie médicale.  
 VILLARET . . Pathologie médicale.

## IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

### A TITRE PERMANENT

| MM                |                                   | MM.           |                        |
|-------------------|-----------------------------------|---------------|------------------------|
| AUVRAY. . .       | Clinique chirurgicale.            | LÉRI. . . . . | Clinique médicale.     |
| CHEVASSU. .       | Clinique chirurgicale.            | LÉPER. . . .  | Clinique médicale.     |
| LAIGNEL-LAVASTINE | Clinique médicale.                | PROUST. . . . | Clinique chirurgicale. |
| LEREBoullet.      | Clinique médicale in-<br>fantile. | SCHWARTZ .    | Clinique chirurgicale  |

## V. — CHARGÉS DE COURS

|                                |                                                                                                                                              |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . . . | { Chargé du cours de chirurgie orthopédique<br>chez l'adulte pour les accidentés du travail<br>les mutilés de guerre et les infirmes adultes |
| FREY. . . . .                  | Stomatologie.                                                                                                                                |
| CHAILLEY-BERT. . . . .         | Éducation physique.                                                                                                                          |
| LEDOUX-LEBARD . . . . .        | Radiologie clinique.                                                                                                                         |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émis dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres leurs auteur et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En faible témoignage de reconnaissance et de profonde affection.*

A MON FRÈRE

A MA SOEUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MES ONCLES

ET DE MA TANTE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUSSY

Professeur d'Anatomie Pathologique  
à la Faculté de médecine de Paris  
Directeur de l'Institut du cancer  
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a accueilli dans son service à l'hospice de Villejuif et a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. Nous lui adressons ici nos sincères remerciements pour le très grand honneur qu'il nous a fait.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ED. PEYRE

Chef de Laboratoire à la Faculté de médecine de Paris

*Qui nous a ouvert ses laboratoires  
tant à la Faculté qu'à l'hospice Paul  
Brousse, nous a inspiré ce travail et  
nous a guidé de ses conseils. Qu'il  
nous soit permis de lui témoigner  
notre profonde reconnaissance et notre  
grande sympathie.*

A MES MAITRES  
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE  
ET DES HOPITAUX DE DIJON

A TOUS MES MAITRES  
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A MM. LES DOCTEURS PARVU, BORDET et GÉRAUDEL

Assistant et Chefs de Laboratoire dans le service  
de M. le Professeur Vaquez

*Dont le lumineux enseignement n'a  
pas peu contribué à nous faire ai  
mer la cardiologie.*

A MES AMIS

MM. LES DOCTEURS BERNARD, BOUISSET, LOIREAU,  
VERDOT et VUILLEMARD

*En témoignage de notre longue et  
inaltérable amitié.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DE L'EXCRÉTION RÉNALE  
DE L'URÉE

(La constante uréo-sécrétoire d'Ambard)

---

INTRODUCTION

Les premiers auteurs qui eurent l'idée d'explorer la fonction rénale pensèrent en avoir la possibilité en s'adressant aux éliminations provoquées, c'est-à-dire en injectant ou en faisant absorber une quantité déterminée de substances étrangères que l'on retrouvait ensuite et que l'on dosait dans l'urine.

C'est ainsi que furent successivement employées la fuschine (Bouchard), le bleu de méthylène (Achard et Castaigne), le trisulfonate de rosaniline (Lepine), l'iodure de potassium (Bard), la phloridzine (Albarran et Delamarre) et dans ces dernières années la phénolsulfonephthaleine.

Vaquez et Cottet, puis en 1923 Vaquez et Sarajea préconisent l'épreuve de la diurèse provoquée, la plus logique disent-ils, « puisqu'elle est basée sur l'élimination de l'eau excitant normal de la fonction rénale ».

De toutes ces méthodes deux ont survécu : l'épreuve par le bleu de méthylène et surtout celle par la phénol-

sulfonephtaleine. Cette dernière, d'origine américaine, jouit encore actuellement d'un certain prestige.

Quand on eut connaissance du rôle joué par la rétention des corps azotés, divers procédés furent établis pour permettre de juger de l'insuffisance rénale vis-à-vis de l'urée. Nous ne ferons que mentionner, à côté du coefficient de Maillard, *l'épreuve d'azoturie alimentaire* de Achard et Paiseau lesquels, partant d'une constatation de Kornblum (un des premiers auteurs qui ait tenté de mesurer la rétention azotée dans l'organisme) virent que le néphritique auquel on fait ingérer une certaine quantité d'urée l'élimine moins vite qu'un sujet sain. Si cette méthode a quelque valeur elle ne permet pas de mesurer le degré de la rétention uréique.

Pas plus que la méthode par les éliminations provoquées, la comparaison du bilan des ingesta et des excréta ne s'est montrée capable de nous fournir des notions précises sur la perméabilité du rein à l'urée.

Il fallut les travaux de Widai en 1903 pour éclairer d'un jour nouveau la pathologie des néphrites et nous montrer le rôle de la rétention de l'urée dans le pronostic de ces affections. MM. Widai et Javal ont vu en effet qu'on obtenait une précision suffisante en recherchant directement et en dosant l'urée dans le sang. On connaît les célèbres lois pronostiques qui découlent de la quantité plus ou moins grande de l'urée contenue dans le sérum sanguin. Mais on voulut aller plus avant dans la connaissance du mécanisme du travail rénal. Si en effet la recherche de l'urée nous donnait une approximation suffisante pour juger de l'état du rein chez le

brighrique, chez le malade ayant une dose d'urée sanguine supérieure à la normale, elle ne nous renseignait pas sur la *valeur fonctionnelle* des reins de sujets non encore azotémiques, puisque ayant un chiffre d'urée sanguine normal ou à peine augmenté, mais sujets dont les reins étaient déjà déficients, sujets en imminence d'azotémie.

A quoi est due la rétention uréique ?

Elle est sous la dépendance de la baisse du pouvoir de concentration maxima du rein. Mais si l'étude du pouvoir de concentration maxima permet de saisir un des faits fondamentaux de la rétention uréique, elle ne rend pas compte de ce qui se passe dans les conditions normales, c'est-à-dire lorsque le rein fonctionne avec des concentrations uréiques qui n'atteignent pas le maximum. D'après ces données un autre élément intervient : c'est le rapport de l'urée sanguine à l'urée urinaire, rapport de proportionnalité, immuable. C'est la *constante uréo-sécrétoire d'Ambard*, dont l'étude fera l'objet de notre thèse inaugurale.

Nous croyons nécessaire, dans la première partie de ce travail, de rappeler quelques notions du mécanisme de l'excrétion rénale de l'urée et d'étudier sommairement la constante d'Ambard et les lois qui la régissent. Puis, dans la deuxième partie, après avoir analysé un à un les éléments de cette constante, nous en viendrons à nous demander si telle qu'elle est établie et interprétée, elle nous renseigne d'une façon suffisante sur la valeur fonctionnelle du rein. Nous serons alors amenés, dans la troisième partie, tout en nous inspirant du prin-

cipe de M. Ambard, à proposer un moyen plus concret et que nous croyons plus exact, d'appréciation du travail rénal vis-à-vis de l'urée. Nous illustrerons notre exposé d'un certain nombre d'observations qu'il nous a été donné de recueillir à l'hospice Paul Brousse, à Villejuif, dans le service de M. le Professeur Roussy. Puis nous établirons nos conclusions.

## PREMIÈRE PARTIE

### Lois qui réagissent l'excrétion rénale de l'urée.

#### La constante d'Ambard.

Les déchets azotés qui proviennent en partie de la désintégration des organes, en partie de l'alimentation sont normalement éliminés dans l'urine humaine sous forme d'urée dans la proportion de 80 à 85 % de l'azote excrété. C'est au tube digestif, au foie en particulier qu'est due la majeure partie de l'élaboration de l'urée, substance organique azotée la plus simple et la plus abondante de l'urine.

Quelle est, à partir de la molécule protéique le cycle de formation de l'urée?

Les substances que l'on a lieu de considérer comme des précurseurs de l'urée sont l'ammoniaque et les carbamates, les acides aminés et l'acide urique.

L'ammoniaque, libérée dans le phénomène de la désamination des acides aminés, est la principale source de l'urée. Cette ammoniaque libérée, en se combinant à l'acide carbonique, donne d'abord l'acide carbamique lequel fixe une nouvelle molécule d'ammoniaque pour donner le carbamate d'ammonium. L'urée prendra naissance par le départ d'une molécule d'eau.

Les acides aminés entrent également pour une part dans la formation de l'urée. Deux d'entre eux, *l'arginine et la créatine*, relativement abondants dans notre économie, donnent directement l'urée par hydratation.

Enfin l'urée peut provenir également des urates fournis au sang par les tissus. Cette origine de l'urée a été mise en doute. Cependant Schittenhelm et Schmid ont pu augmenter l'urée en d'assez fortes proportions par l'ingestion d'une dose élevée d'acide nucléique, c'est-à-dire d'un corps générateur d'acide urique.

Signalons, pour terminer, l'opinion de certains auteurs (Béchamp, Ritter, Hugounenq) qui font provenir l'urée, pour une part, de l'oxydation des matières protéiques.

Une fois établies ces quelques notions succinctes, la question qui nous intéresse avant tout est de savoir de quelle façon cette urée, substance de déchet va être éliminée. Il est démontré qu'une certaine quantité d'urée peut s'éliminer par la sueur, de même que par le tube digestif, mais les doses d'urée éliminées de cette façon sont pratiquement négligeables, le rein étant le gros éliminateur. Comment le rein normal va-t-il drainer l'urée du sang pour en enrichir les urines ?

L'excrétion uréique est régie par deux phénomènes qui lui donnent un aspect tout particulier, entre toutes les substances que le rein est chargé de soustraire de l'organisme. Cette particularité tient à ce que :

- 1° *L'urée n'a pas de seuil d'excrétion ;*
- 2° *Son élimination est régie par le principe de la concentration maxima.*

1° *L'urée n'a pas de seuil d'excrétion.*

C'est un caractère distinctif important d'avec les substances dites « avec seuil », tels que le chlorure de sodium et le glucose.

« Nous appellerons *seuils*, écrit Ambard, ces taux critiques au-dessus desquels commence une sécrétion et au-dessous desquels elle s'arrête ».

Il y a des substances qui ont un seuil d'excrétion ; ce sont en général des composés dont la présence est utile à la vie organique. Ils ne passent dans l'urine que lorsque leur concentration sanguine atteint un certain taux, au-dessous duquel ils restent physiologiquement retenus. Tels sont le chlorure de sodium et le glucose.

Pour le chlorure de sodium, le seuil d'élimination est aux environs de 5 gr. 60 0/00 en Na Cl. Ainsi chez un sujet normal dont le sang contient environ 6 grammes de Na Cl par litre, le rein ne travaillera que sur l'excédent du seuil, c'est-à-dire 40 centigrammes.

MM. Ambard, Chabanier et Weill ont montré que les substances à seuil ont chacune leur seuil d'élimination particulier. Ils ont montré aussi que le seuil d'une substance peut varier d'un sujet à l'autre et quelquefois chez un même sujet. Ils ont produit le fait expérimentalement en injectant à un sujet normal de la phloridzine. Ce sujet devient glycosurique bien qu'il n'eut pas d'hyperglycémie. Cette glycosurie s'explique par le fait que l'injection de phloridzine a abaissé le seuil du glucose.

Pour l'urée, il n'en est pas de même. L'urée n'a pas

de seuil d'excrétion, en ce sens qu'elle est éliminée par l'urine dès que le sang en contient la plus petite quantité.

2° *L'excrétion uréique est régie par le principe de la concentration maxima.*

On a dit que le rein était un filtre, ce qui n'est pas tout à fait exact car, quand il s'agit d'un filtre banal, le filtrat a la même concentration saline que le liquide filtré. Or, vis-à-vis de l'urée *le rein est un filtre qui concentre*. Tandis que pour le chlorure de sodium (substance à seuil), la proportion varie du simple au double c'est-à-dire que le liquide filtré a une concentration double de celle du filtrat, pour l'urée la proportion est beaucoup plus forte. Un litre d'urine contient presque cent fois plus d'urée qu'un litre de sang. Le pouvoir de concentration du rein vis-à-vis de l'urée sanguine comporte un maximum que l'on peut définir « le taux de concentration le plus élevé auquel le rein est capable de sécréter l'urée après réduction au minimum possible de la quantité d'eau ingérée et accumulation au maximum possible des matières azotées dans l'organisme ».

Ce pouvoir de concentration du rein vis-à-vis de l'urée est environ de 50 grammes par litre chez un homme normal. Mais si le rein devient insuffisant ce pouvoir de concentration maxima baisse, tombe à 40, 30, quelquefois même au-dessous et cette baisse paraît être le phénomène fondamental de la rétention uréique (Chiray).

Le rein peut concentrer au maximum l'urée, indépendamment des autres substances qu'il peut égale-

ment concentrer au maximum sans que la première concentration baisse.

Le rein malade, donc, en abaissant ce pouvoir de concentration maxima, va retenir l'urée dans l'organisme. Et cette urée, où va-t-elle se fixer? Va-t-elle, comme le chlorure de sodium, se localiser dans les tissus pour produire l'œdème? Achard et Lœper, en 1901, avaient incriminé dans la pathogénie de l'œdème, la rétention dans les tissus aussi bien des diverses substances en excès dans le sang que du chlorure de sodium. Ils avaient expérimenté sur l'animal en liant les pédicules rénaux et en injectant dans les veines du ferrocyanure de potassium et du bleu de méthylène. Ils avaient constaté que la substance injectée disparaissait rapidement du sang pour passer dans les tissus. Là elle attirerait l'eau nécessaire à l'équilibre osmotique et ainsi se produirait l'œdème.

De son côté, Koranyi prétendait que l'œdème que présentaient les brightiques avait pour cause la rétention dans les tissus non seulement du chlorure de sodium, mais encore de l'urée et des autres produits de désintégration des albumines.

MM. Widal, Lemierre et Javal ont montré que le chlorure de sodium seul était capable, une fois retenu dans les tissus, d'y attirer l'eau pour rétablir cet équilibre osmotique, bien entrevu par Achard:

Ils ont montré en outre que *l'urée ne produisait jamais d'œdème*, mais qu'elle diffuse et imprègne toutes les cellules, de l'organisme. Son taux s'élève dans le liquide céphalo-rachidien comme dans le sang, ainsi

que l'ont montré Widal et Froin. Elle diffuse à un taux sensiblement égal dans le sang, le liquide céphalo-rachidien, l'humeur aqueuse, les plasmas interstitiels, les exsudats et transsudats ; elle pénètre dans les organes et les tissus. Les travaux d'Hamburger, Gryns, Hédin, ont établi que l'urée, comme la plupart des amines et des amides, comme les alcools mono-atomiques, l'éther, certains sels d'ammoniaque, a la propriété de traverser les membranes cellulaires en toutes proportions. Et on s'explique que par cette grande diffusibilité, par cette perméabilité des membranes cellulaires, l'urée n'existe pas au point de vue équilibre osmotique de l'organisme ; cet équilibre osmotique n'est en effet pas troublé par la rétention de quantités même considérables d'urée.

L'imperméabilité ne se manifeste-t-elle pas en dehors de l'urée pour d'autres substances azotées ? Il faut répondre par l'affirmative. Il n'y a pas que l'urée retenue ; il y a l'ammoniaque, la créatinine, l'alloxine, les bases xanthiques. Ces corps azotés peuvent être décelés dans le sang par différence entre les résultats de la réaction par l'hypobromite (qui dégage l'azote de tous les composés excrémentitiels) et ceux de la réaction du xanthidrol, qui n'intéresse que l'urée. Cet azote résiduel comprend non seulement l'ammoniaque, mais encore l'acide urique, les bases puriques et tout l'indosé urinaire.

De tous ces corps responsables de l'intoxication de l'organisme, quel est le plus toxique ?

Bouchard avait dénié toute toxicité à l'urée qu'il appelait « diurétique physiologique ». Achard et les

physiologistes ne croient pas à la toxicité de l'urée ; ils admettent qu'elle peut être sans danger produite et versée en abondance dans la circulation sanguine. Widal pense, au contraire, que l'auto-intoxication observée doit être imputée à la seule augmentation de l'urée sanguine. Teissier admet une opinion mixte. Il pense que l'intoxication résulte de l'action de ferments sur l'urée ; il se formerait une quantité anormale d'ammoniaque qui serait responsable des phénomènes toxiques.

Nous ne nous attarderons pas à ces théories, qui contiennent toutes une part de vérité et qui ont donné matière à des expériences très intéressantes. Du reste, à l'heure actuelle, cette question de toxicité des différents corps azotés n'est pas résolue de façon définitive et demande d'autres recherches. Quoi qu'il en soit, au point de vue pratique, on peut accorder une même signification aux termes de « rétention uréique » et « rétention azotée ». A supposer que l'urée ne soit pas toxique, sa rétention est un témoin d'autres rétentions azotées toxiques.

Voilà donc l'urée, substance de déchets des protéiques, véhiculée au rein par le sang et éliminée dans les urines.

Dès 1856, Picard faisait cette hypothèse qu'il peut exister un rapport entre l'urée du sang et l'urée urinaire.

« Pour que l'analyse chimique de l'urine pût donner des indications valables sur la perméabilité rénale, dit Léon Bernard, dans sa thèse, il faudrait qu'elle pût être envisagée indépendamment de tous facteurs étrangers

au fonctionnement rénal qui viennent fausser les résultats. Il est un seul moyen d'atteindre ce but ; c'est de comparer la composition du sang à celle de l'urine ».

Ambard a concrétisé cette théorie dans une formule mathématique qu'il a dénommée *la constante uréo-sécrétoire*, à cause même de la constance du résultat qui chez un sujet normal oscille aux environs de 0,07.

« Comparer l'urée de l'urine et l'urée du sang pour apprécier le fonctionnement rénal au cours de la sécrétion uréique est une idée tellement simple, écrit Ambard, qu'elle aurait dû s'imposer, semble-t-il, à l'esprit des chercheurs ».

Bien des auteurs, Gréhant entre autres, avant Ambard avaient cherché dans le rapport de l'urée sanguine à l'urée urinaire, une indication sur ce fonctionnement rénal mais ils avaient comparé non pas les débits comme le fera Ambard dans la suite, mais les concentrations de l'urée dans l'urine, avec la teneur du sang en urée. Vidal et Javal comparent la teneur du sang en urée non pas avec le débit uréique mais avec la teneur de l'alimentation en azote.

Ambard, se plaçant sur le terrain de l'expérimentation a considéré deux facteurs, à savoir la concentration du sang en urée et la concentration de l'urine en urée. Il s'est guidé sur deux principes de physiologie, à savoir d'une part que le débit uréique dépend de la teneur du sang en urée et d'autre part que le taux de l'urée urinaire diminue au cours d'une polyurie abondante, mais que, vu l'accroissement relativement grand du volume urinaire, *le débit absolu* de cette substance

augmente. Partant de ces données il a étudié le rôle des facteurs qui président à la sécrétion uréique chez un même sujet. Il a vu, en suivant la diurèse heure par heure, chez un sujet quelconque, et en examinant l'urée sanguine, que les chiffres de l'urée sanguine et de l'urée urinaire varient dans le courant de la journée, dans de très fortes proportions, donc nécessité de prélever simultanément l'échantillon d'urine et de sang.

Ces données une fois acquises et puisque le débit uréique est fonction à la fois de l'urée du sang et de la concentration de l'urée dans l'urine, les expériences doivent être conduites de façon à isoler le rôle de chacun des facteurs.

Appelons *Ur* : l'urée sanguine.

*C* : la concentration, de l'urine en urée.

*D* : le débit, c'est-à-dire la quantité d'urée évaluée en grammes qui aurait été émise en vingt-quatre heures en supposant une diurèse uniforme. *D* se calcule donc en multipliant la concentration *C* par le volume urinaire rapporté aux vingt-quatre heures.

Ambard a fait varier successivement chacun de ces facteurs. Il a vu de quelle façon la quantité d'urée du sang *Ur* retentissait sur le débit *D*, de même l'influence de la concentration uréique *C* sur le débit *D* et il en a conclu à « l'existence de rapports précis entre *Ur*, *C* et *D* » (C. R. de la Soc. de Biol. 19 nov. et 3 déc. 1910).

A l'aide de ces données il a établi des lois qui résument les relations du débit uréique avec la concentration uréique de l'urine et le taux de l'urée dans le sang.

PREMIÈRE LOI. — *Lorsque le rein débite l'urée à une concentration urinaire constante, le débit de l'urée urinaire varie proportionnellement au carré du taux de l'urée dans le sang.*

Soit un sujet qui, avec 0gr. 25 d'urée par litre de sérum sanguin, élimine par ses urines 20 grammes d'urée en vingt-quatre heures. Si l'urée de son sang double et passe par conséquent à 0gr. 50, l'excrétion uréique urinaire en vingt-quatre heures sera non pas multipliée par 2, mais par le carré de 2. Elle sera donc de 80 grammes en supposant que la concentration de l'urée dans l'urine ne varie pas.

DEUXIÈME LOI. — *Lorsque avec une concentration d'urée constante dans le sang, le rein débite l'urée à des concentrations variables, le débit de l'urée est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.*

Ainsi prenons un sujet qui émet par vingt-quatre heures 16 grammes d'urée, avec une concentration de 10 grammes de cette substance par litre d'urine, le taux de l'urée dans le sang restant fixe. Si le lendemain la concentration de l'urée dans l'urine s'élève à 40 grammes, le sujet émettra moins d'urée que la veille non pas quatre fois moins, mais,  $\sqrt{4}$  fois moins, c'est à-dire deux fois moins. Il en émettra donc 8 grammes.

TROISIÈME LOI. — *Dans des expériences où les trois facteurs urée du sang, débit et concentration urinaire varient, les deux lois précédentes se vérifient, c'est-à-dire que le débit uréique varie en proportion directe du carré de la concentration de l'urée dans le sang et en*

proportion inverse de la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.

Cette troisième loi est donc le corollaire des deux précédentes dont elle représente l'application pratique

Partant de ces lois, Ambard a établi ainsi sa formule :

La première loi revient à écrire que les azotémies étant entre elles comme 1, 2 et 3, les débits seront respectivement  $1^2 = 1$ ,  $2^2 = 4$ ,  $3^2 = 9$ , en supposant à l'urine une concentration  $x$ , facteur constant.

En divisant les azotémies par les racines carrées des débits on a

$$\frac{1}{\sqrt{1}} = 1 \quad \frac{2}{\sqrt{4}} = 1 \quad \frac{3}{\sqrt{9}} = 1.$$

C'est cette dernière formule qui constitue la base de la constance uréo sécrétoire.

La deuxième loi qui veut que les débits soient proportionnels à l'inverse des racines carrées de la concentration a été formulée en adoptant une concentration étalon de 25%. Le calcul du débit se fera donc ainsi :

$$\frac{D_{25}}{D} = \frac{\sqrt{c}}{\sqrt{25}} \text{ d'où l'on tire}$$

$$D_{25} = \frac{D \times \sqrt{c}}{\sqrt{25}} \text{ ou } D_{25} = \frac{D \times \sqrt{c}}{5}$$

La formule complète est donc la suivante :

$$\frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \times \sqrt{c}}{5}}}$$

Pour que la formule de la constante puisse avoir une application générale en clinique, il fallait tenir compte du poids du corps du sujet.

« Les sujets auxquels on a affaire, écrit Ambard, ont souvent des poids corporels variables et par conséquent des poids de reins également différents. Il serait donc illégitime de comparer en fonction d'une même urémie le débit uréique d'un enfant pesant 20 kilos avec celui d'un sujet pesant 100 kilos ».

Ambard admet que le poids du rein est à peu près proportionnel au poids du corps et a proposé par conséquent de corriger les débits d'après le poids du corps. Il a pris comme poids étalon conventionnel le poids de 70 kilos, en disant toutefois que « cette correction qui est sans grande importance pour les poids moyens n'a d'intérêt réel que pour les poids faibles ». Nous verrons tout à l'heure ce qu'il faut penser de cette conception.

En ajoutant donc cette correction de poids la formule devient, si nous appelons P le poids du sujet :

$$\frac{U_r}{\sqrt{D \times \frac{70}{P} \times \frac{\sqrt{c}}{s}}} = K$$

La technique en a été fixée comme suit :

On fait uriner le malade en lui recommandant de vider complètement sa vessie ; on note exactement l'heure. Un certain temps après (trente-six minutes d'après les premières expériences d'Ambard) on fait de nouveau uriner le malade ; ce sont ces urines qui serviront pour les dosages. Dans la période intermédiaire

on recueille par ponction veineuse le sang dont on dosera l'urée.

Ce temps de trente-six minutes entre les deux mictions a été choisi tout d'abord à cause de la commodité des calculs, trente six minutes représentant en effet le  $\frac{1}{40}$  de vingt-quatre heures. Dans la suite, Ambard a préconisé une durée d'expérience un peu plus longue, une heure et demie à deux heures.

« Nous avons indiqué tout d'abord comme temps du recueil, écrit Ambard, trente à quarante minutes. Aujourd'hui ce temps nous paraît trop court et par sa brièveté entraîne des erreurs importantes. Aussi conseillerions-nous un prélèvement de une heure à une heure et demie si le malade est sondé et de deux heures à deux heures et demie si le malade n'est pas sondé. Avec des prélèvements de longue durée il convient d'opérer à une période de la journée où la sécrétion est étale ; le moment le plus favorable à cet égard nous paraît être la fin de la matinée entre 9 heures et midi. Le jour de l'épreuve il est bon de conseiller au sujet de ne faire à son petit déjeuner qu'un repas peu substantiel. »

Nous n'insisterons pas sur les méthodes de dosage de l'urée tant dans le sang que dans l'urine. Il est à l'heure actuelle trois procédés les plus couramment employés :

1<sup>o</sup> *Par l'hypobromite de soude*, qui décompose l'urée en acide carbonique, absorbé par la soude de la liqueur et en azote qui reste libre. On évalue l'urée d'après l'azote dégagé;

2<sup>o</sup> *L'uréase*, ferment contenu dans la graine de soja et

qui décompose l'urée en ammoniac et acide carbonique. Le dosage revient à faire un dosage d'ammoniac;

3° *Le xanthidrol*, qui se combine avec l'urée et uniquement avec elle pour former le xanthylurée insoluble. L'urée qui représente le  $\frac{1}{7}$  en poids de la combinaison est ainsi évaluée par pesée. Ce procédé au xanthidrol est celui qui paraît donner les résultats les plus précis.

Une question plus intéressante pour nous est de savoir ce que signifie la constante uréo-sécrétoire et quelle est la valeur qu'on lui attribue.

Il est un fait établi par les expériences d'Ambard, c'est que *la constante est indépendante des substances autres que l'urée simultanément excrétée par le rein.*

MM. André Weill, Chabanier et Ambard ont montré *l'indépendance de la constante vis-à-vis de la sécrétion concomitante du chlore.*

Chabanier et Lobo Onell, de leur côté ont montré *l'indépendance de la constante vis-à-vis de la sécrétion concomitante du glucose.*

*La valeur de la constante uréo-sécrétoire dépend de l'état fonctionnel du rein.*

Cette valeur fonctionnelle du rein est pour ainsi dire mesurée par la capacité de ce dernier de concentrer au maximum. Il existe en effet une corrélation entre la valeur de la constante et les concentrations maxima. A une bonne constante correspond un bon pouvoir de concentrer et inversement à une mauvaise constante correspond un faible pouvoir de concentrer. M. Legueu voit en la constante le moyen de nous renseigner sur la

concentration maxima du rein. On sait que la moindre oligurie provoque une rétention azotée qui peut être considérable si le rein est incapable de concentrer l'urée.

*La quantité et la qualité du parenchyme rénal* ont une influence manifeste sur le chiffre de la constante. Ambard a montré avec A. Weill qu'après néphrectomie la constante reflète la valeur fonctionnelle du rein conservé, en calculant cette constante en fonction de la moitié du débit total des deux reins. De même en provoquant une altération passagère du rein (par ingestion de NaCl en forte proportion) ils ont vu une altération concomitante du chiffre de la constante. Nous parlerons dans les pages qui vont suivre, de causes multiples qui peuvent faire varier la constante. Nous nous bornerons à rappeler ici qu'on dénie toute valeur à la constante chez les sujets en état d'oligurie marquée, en cas d'œdème, enfin lorsque le taux de l'urée sanguine dépasse un certain taux. A ce point de vue, Ambard a pu écrire « à notre avis, appliquée aux azotémies supérieures à 1 gramme, la constante est inutile parce que au delà d'une azotémie de 1 gramme l'activité fonctionnelle du rein est tombée à 10 % de sa valeur primitive et par conséquent à partir de ce taux la constante est sans emploi. Elle peut être encore d'ailleurs une source d'erreurs parce que les grands azotémiques ont une concentration maxima faible et que dès lors la moindre oligurie relative fait disparaître la constante et qu'en établissant cette constante on a l'illusion de mesurer un phénomène qui n'est pas mesurable. L'application de la

constante uréo-sécrétoire aux grandes azotémies est donc à rejeter dans la pratique et je crois que son seul intérêt est de résoudre certains problèmes de physiopathologie dont je vais donner un exemple : beaucoup d'auteurs ont admis que la survie de l'homme n'était possible qu'avec la conservation d'au moins la moitié d'un rein, soit 25 % du parenchyme rénal.

En appliquant la constante à un sujet dont l'azotémie variait entre 2 et 3 grammes et après nous être assurés par diverses vérifications que les constantes établies chez notre malade étaient légitimes, nous avons pu démontrer Lobo Onell et moi que notre sujet vivait avec une activité fonctionnelle correspondant à l'activité du centième d'un rein normal. C'est à des recherches de cet ordre seul, c'est-à-dire purement scientifiques et j'ajouterai poursuivies avec prudence, que la constante peut être utilisée dans le cas de grandes azotémies.

Pour ces azotémies je ne saurais donc trop conseiller de s'en tenir au précepte de Vidal et d'étudier « l'azotémie par l'azotémie », la constante ne nous offre pas le moyen de perfectionner l'étude de ces azotémies.

Par contre pour ce qui est des azotémies inférieures à 1 gramme j'ai montré que le besoin de préciser la signification de l'azotémie s'imposait, j'ai expliqué comment la constante nous en donnait le moyen ».

Nous en concluons donc que la constante n'est valable que pour ces azotémies entre 0 gr. 5 et 1 gramme « azotémies d'alarme » de Vidal, d'après lesquelles on ne peut faire un pronostic.

En effet, aussitôt après l'avènement de la constante

uréo sécrétoire, les cliniciens ont immédiatement fondé sur elle de grands espoirs. Ils pensaient qu'en présence d'un malade atteint de néphrite on pouvait d'après le chiffre de la constante établir un pronostic de gravité et même de durée de la maladie. On s'est aperçu bien vite du mal fondé de cette conception et Ambard lui-même s'est récrié contre cette tendance. Il est bien établi aujourd'hui qu'on ne saurait baser un pronostic sur le chiffre de la constante. Elle est incapable de donner aucune indication sur l'avenir du malade. Le pronostic du mal de Bright ne peut être établi que par le dosage de l'urée dans le sang. C'est seul le taux de la rétention uréique qui importe. Chez certains malades en effet une constante élevée est le prélude d'une azotémie initiale. Chez d'autres, après être restée quelques temps élevée, elle revient à la normale. Chez d'autres enfin elle reste élevée pendant des années sans aboutir à la rétention de l'urée dans le sang. On voit donc, au point de vue du pronostic, qu'il y a la constante d'une part et l'urée sanguine d'autre part.

« La vraie manière d'envisager la question, écrit Ambard, est de considérer que l'azotémie et la constante ont des applications nettement distinctes et qu'elles doivent se prêter un mutuel concours pour l'étude intégrale de l'évolution des néphrites ».

## DEUXIÈME PARTIE

### Quelques points de critique de la formule d'Ambard.

Maintenant que voilà rappelées les quelques notions classiques touchant la constante uréo-sécrétoire d'Ambard, que nous en avons développé les lois et établi la formule et que nous avons spécifié la valeur qu'on accorde aujourd'hui à cette épreuve, nous allons dans ce chapitre passer en revue les symboles qui servent à la composer et la formule elle-même, pour juger en conclusion si la constante d'Ambard est capable de nous renseigner exactement et d'une manière suffisante sur la valeur fonctionnelle du rein.

Prenons un à un les éléments de la formule d'Ambard c'est-à-dire Ur, C et D.

Nous rappelons que cette formule est établie ainsi :

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{70}{P} \times \frac{\sqrt{C}}{5}}} = 0,07 \text{ chez un sujet normal.}$$

**Ur.** — C'est le taux de l'urée par litre de sérum sanguin. Nous savons que le foie est normalement formateur d'urée, terme ultime de la désagrégation de la

molécule protéique ; mais nous savons aussi que le foie n'en a pas le monopole exclusif. Arthus, par une série d'expériences dans lesquelles il a supprimé le rôle uréopoiétique du foie, a démontré que de l'urée peut être formée dans l'organisme sans l'intervention de cet organe, et force est d'admettre un mécanisme spécial de formation d'urée puisque le foie est nécessaire à la transformation des acides aminés, des urates et des corps ammoniacaux en urée,

On a cherché à démontrer par différentes expériences *la généralisation de la production de l'urée.*

Ni par le dosage comparatif de l'urée dans le sang artériel et dans différents sangs veineux, ni en faisant circuler du sang défibriné dans divers tissus extraits de l'organisme, ni en liant l'aorte et la veine cave inférieure au niveau du diaphragme et en dosant l'urée du sang circulant dans le train antérieur, on ne put démontrer une production extra-hépatique d'urée. Par contre, en dosant l'urée dans les tissus et dans le sang qui les irrigue on trouva que les tissus sont toujours plus riches en urée que le sang. *Ils sont donc vraisemblablement formateurs d'urée.*

**Urée en milligrammes dans 100 centimètres cubes d'organe (Arthus).**

|            | Sang | Foie | Cerveau | Muscles | Rate |
|------------|------|------|---------|---------|------|
| Moyennes : | 32   | 109  | 86      | 64      | 62   |

Donc en résumé on peut dire que l'urée a vraisemblablement plusieurs sources dans l'organisme. Sans parler du rôle du foie dans l'uréopoièse, rôle sans doute

prépondérant, on peut admettre qu'une partie de l'urée provient sans doute de la désintégration de protéines sur place, dans les divers tissus, et cette production d'urée est accompagnée d'une production de corps ammoniacaux car ces derniers sont comme l'urée plus abondants dans les tissus que dans le sang.

Voici donc l'urée sanguine conditionnée par deux facteurs principaux, la fonction hépatique d'une part et d'autre part un facteur X, relevant de la vie cellulaire elle-même et du métabolisme tissulaire, facteur vague on le conçoit et dont il est impossible de doser les effets.

Peut-être ce facteur nous aide-t-il à comprendre pourquoi le taux de l'urée sanguine varie dans le courant de la même journée. Car il est un fait bien démontré par A. Weill c'est que *le taux de l'urée dans le sérum sanguin varie chez le même individu et dans la même journée dans des proportions qui dépassent le simple au double.*

« Quand on étudie heure par heure, écrit A. Weill dans sa thèse, comme l'ont fait Panum, Paul Bert, Gley et Richet, l'excrétion uréique d'un même sujet, on constate des écarts considérables. Quand on compare comme nous l'avons fait les taux d'urée du sang d'un individu normal à divers moments de la journée, on voit des variations très importantes. »

Voyons les chiffres que donne A. Weill, pour un même sujet.

| Heure                                   | Urée sanguine |
|-----------------------------------------|---------------|
| 8-9 (à jeun depuis la veille).....      | 0,24          |
| 12 (déjeuner : 120 gr. d'albuminoïde).. | »             |
| 2.....                                  | 0,46          |
| 6.....                                  | 0,38          |
| 8.....                                  | 0,30          |

Après Pagel, de Nancy, Péchon signale, dans le bulletin de mai 1926, de la Société Biologique, les différences importantes remarquées dans les dosages d'urée dans le sang du même malade à des dates différentes. Dans les observations qu'il cite, les écarts des taux uréiques varient également du simple au double.

Or, Ambard admet que le taux de l'urée du sang est invariable dans le courant de la journée puisque Ur, dans sa formule, est fonction pour le calcul de la constante, de la concentration uréique de l'urine rapportée au litre et du débit uréique rapporté à 24 heures. *Or, Ur qui n'est pas un débit mais un taux ne saurait être rapporté à 24 heures.*

**C :** C'est la *concentration* de l'urine en urée ; c'est la quantité d'urée que contient un litre d'urine, quantité calculée d'après l'échantillon d'urine prélevée pendant le temps de l'expérience.

Or, le taux d'une concentration est fonction d'une part de la quantité de la substance contenue dans le liquide et d'autre part, de la quantité même de ce liquide. C'est dire que C sera influencé d'abord par la teneur du sang en urée. En effet on conçoit que plus l'azotémie sera élevée, en d'autres termes plus le rein

aura d'urée à éliminer, toute altération rénale mise à part, plus l'urine en contiendra. Il va de soi que cette notion est régie par la valeur fonctionnelle du rein, l'excrétion uréique étant d'autant plus déficiente que le parenchyme rénal est plus altéré. D'autre part, la concentration variera également avec la quantité d'urine excrétée. Or, nombreuses sont les causes qui chez l'individu même exempt de toute altération rénale, peuvent faire varier la diurèse en plus ou en moins. La restriction des boissons, l'importance de l'élimination de l'eau par la voie pulmonaire, digestive ou cutanée, s'accompagneront d'une diurèse peu importante. On connaît l'oligurie des infections et celle qui accompagne la décompensation cardiaque. L'orthostatisme même ne provoque-t-il pas une diminution de l'excrétion aqueuse ?

A l'opposé nous aurons les polyuries par ingestion importante de liquides et toutes celles d'origine nerveuse, encore si mal connues. En 1916, Maranon et Pintos écrivent « Il est évident qu'on ne peut nier l'existence de centres nerveux chargés de la régularisation de la diurèse soit dans le plancher du quatrième ventricule soit dans les centres de la base de l'encéphale ; mais ils ne sont en aucune façon incompatibles avec l'existence de régulateurs endocriniens de la diurèse : on peut facilement admettre que les uns et les autres collaborent à la production d'un trouble diurétique déterminé ».

Pierre Marie, dans sa thèse sur le goitre exophtalmique, note la fréquence des troubles urinaires dans cette affection. Sergent constate aussi que dans la mala-

die de Basedow « les crises de polyurie surviennent brusquement et passagèrement, comme les crises de diarrhée ». Mais c'est surtout dans les affections d'origine hypophysaire, bien étudiées par MM. Roussy et Camus, que la polyurie présente des caractères tout à fait spéciaux. Cushing est arrivé à la reproduire par piqure du lobe postérieur de l'hypophyse. « Cette polyurie hypophysaire, dit Petitjean dans sa thèse, oscille entre 2 et 8 litres par vingt-quatre heures. La quantité des urines est plus abondante pendant la nuit et cette quantité varie d'un jour à l'autre ; elle ne suit pas l'ingestion des liquides et il n'y a pas toujours rapport entre la quantité des liquides absorbés et l'excrétion urinaire. En résumé elle consiste dans une perturbation du mécanisme régulateur de l'eau et dans l'exagération de son élimination. »

Si maintenant l'on s'accorde à reconnaître la très grande fréquence des troubles endocriniens, caractérisés ou frustes, et la synergie fonctionnelle entre les diverses glandes à sécrétion interne on comprendra que la diurèse, toutes choses égales d'ailleurs, est un facteur essentiellement instable. L'urée excrétée est un autre facteur non moins instable ; la concentration urinaire de l'urée est la résultante de ces deux facteurs instables.

Si nous reprenons l'exemple d'A. Weill, nous voyons que :

| Heure                               | Concentration urinaire<br>par litre |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 8-9 (à jeun depuis la veille).....  | 12 gr. 1                            |
| 12 (déjeuner : 120 gr. album.)..... | 12 gr. 4                            |
| 2 .....                             | 33 gr. 6                            |
| 6 .....                             | 22 gr. 4                            |
| 8 .....                             | 19 gr. 6                            |

Donc, chez un même sujet et dans le courant de la même journée, la concentration de l'urine en urée *varie du simple au triple*.

D. — C'est le débit urinaire par vingt-quatre heures, qui se calcule comme nous l'avons vu en multipliant le volume des urines émises en vingt-quatre heures (en se basant sur la quantité excrétée pendant le temps de l'expérience) par la concentration uréique rapportée au litre. *Il faut donc décider arbitrairement que le rein éliminera constamment une quantité d'urine égale, d'une concentration uréique égale, par rapport à un taux d'urée sanguine égal*, ce qui ne saurait être comme nous venons de le voir. Si nous nous reportons à la même observation d'A. Weill nous voyons que les variations de D, chez un même sujet et dans la même journée vont de 10 gr. 08 à 57 gr. 80, c'est-à-dire *du simple au quintuple* ;

2° Si nous considérons maintenant la formule dans son ensemble nous voyons d'abord *qu'à un numérateur relativement fixe correspond un dénominateur dont les éléments sont variables sur double racine carrée*.

Le numérateur est en effet relativement fixe puisqu'on s'accorde à admettre que le chiffre de la constante ne vaut que pour une azotémie inférieure à 1 gramme. Si on convient que l'azotémie normale, oscille aux environs de 0 gr. 40, le numérateur de la formule n'est susceptible de varier au maximum que de quelques dizaines de centigrammes. Quant au dénominateur les chiffres qui le composent doivent subir des écarts d'autant plus considérables pour influencer sur le résultat, qu'ils sont calculés sur double racine carrée. On pourrait se demander maintenant si « l'extrême sensibilité » de la formule d'Ambard est réelle ou bien si la fixité des résultats obtenus ne s'explique pas en grande partie par ce fait énoncé plus haut, que nous calculons un rapport dont les deux facteurs ne varient que dans d'étroites limites.

La formule d'Ambard est établie sur vingt-quatre heures. C'est un temps d'appréciation tout arbitraire. « Le débit sur vingt-quatre heures ne s'impose pas plus qu'un autre, dit Agasse-Lafont. Il ne correspond d'ailleurs à aucune réalité car il s'en faut que le rein ait toujours au moment de l'expérience un débit moyen. » Si on se rappelle que le temps d'expérience était au début de trente-six minutes c'est-à-dire le  $\frac{1}{40}$  de vingt-quatre heures, on ne conçoit pas très bien pourquoi on ramène à vingt-quatre heures des phénomènes biologiques observés pendant un temps quarante fois moindre. Aujourd'hui il est vrai on calcule la constante avec un temps d'expérience de une heure à une heure et demie ; on peut se demander toutefois si cette aug-

mentation relative du temps d'expérience donne à la formule une plus grande précision.

Supposons qu'il nous plaise de calculer la formule non plus sur vingt quatre heures, *mais sur trente jours*. Il semble logique d'admettre que l'erreur doit être d'autant plus importante que la marge d'appréciation est elle-même plus grande.

Prenons d'abord un sujet à constante normale ou à peu près, qui aurait :

$$Ur = 0,30.$$

$$C = 14 \text{ grammes.}$$

$$D = 13 \text{ gr. 2 (volume urinaire 930 cc.).}$$

Sa constante établie sur vingt-quatre heures, donnerait :

$$\frac{0,30}{\sqrt{13,02} \times \frac{\sqrt{14}}{\sqrt{25}}} = 0,09$$

Si on le calcule sur trente jours, le débit seul variera et sera de  $13,02 \times 30 = 390,6$ . La formule calculée avec  $D = 390,6$  nous donne :

$$K = 0,0001.$$

Prenons maintenant un second sujet à constante mauvaise :

$$Ur = 0,80.$$

$$C = 8 \text{ grammes.}$$

$$D = 6 \text{ gr. 4 (V = 800 cc.).}$$

Pour vingt-quatre heures on aurait :

$$\frac{0,80}{\sqrt{6,4} \times \frac{\sqrt{8}}{\sqrt{25}}} = 0,44$$

Pour trente jours la formule calculée avec la correction de débit nous donnerait :

$$K = 0,07.$$

Ainsi donc les modifications des rapports qui représentent le calcul en vingt quatre heures et comparativement les chiffres en trente jours ne sont pas superposables pour un même sang. La formule du premier cas 0,09 sur la formule en trente jours nous donne :

$$\frac{0,09}{0,0001} = 0,09$$

alors que la formule du deuxième cas nous donne pour vingt-quatre heures 0,44 et pour trente jours 0,07 soit :

$$\frac{0,44}{0,07} = 6,2$$

Enfin, Ambard dans sa formule, *ne fait pas intervenir d'une façon effective le poids du sujet.*

« Nous avons admis, dit Ambard, que le poids du rein est à peu près proportionnel au poids du corps est par conséquent nous avons proposé de corriger les débits d'après le poids du corps, le poids de 70 kilos étant pris comme poids étalon conventionnel.

« On peut objecter, dit-il, que les sujets n'ont jamais exactement des poids de rein proportionnels au poids de leur corps. Mais l'objection n'a pas grande portée

car les erreurs, ainsi faites ne sont jamais très considérables comparées aux très grandes variations de  $K$  déterminées par l'état fonctionnel du rein. Cette correction d'ailleurs qui est sans grande importance pour les poids moyens n'a d'intérêt réel que pour les poids faibles. »

Or, il ne serait pas illogique d'accorder au poids du sujet un rôle direct et quasi prépondérant dans l'établissement de la formule. Admettons avec Ambard que le poids du rein soit à peu près proportionnel au poids du corps ; mais tout ne se résume pas, dans l'excrétion rénale de l'urée, dans cette question de rapport de poids. Magnan, qui a étudié le poids relatif des reins chez les mammifères arrive à cette conclusion que toute espèce caractérisée par un gros foie possède un gros rein et inversement.

Par conséquent, dit-il, la fonction rénale est liée à la fonction hépatique ; les aliments qui sont susceptibles d'accroître le poids du foie agissent de la même façon sur les reins. L'assimilation et la désassimilation font donc varier de manière identique les poids des organes sur lesquels porte leur action. »

Sans vouloir conclure du mammifère à l'homme, nous pensons que cette notion d'assimilation et désassimilation, toute idée de rapport de poids mise à part, doit être largement considérée quand on veut étudier le fonctionnement rénal. L'obèse assimile-t-il et élimine-t-il de la même façon que le musclé, le sportif que le sédentaire ? Du reste il est de notion courante en physiologie de considérer les phénomènes observés en les

rapportant au kilogramme d'animal. Nous verrons dans les pages qui vont suivre, que divers auteurs, Balavoine et Onfray, Gautruche, dans les modifications qu'ils font subir à la formule d'Ambard, font intervenir le poids du sujet d'une façon directe et effective.

Voilà donc énoncées les quelques réflexions que nous ont suggéré et les symboles qui constituent la formule d'Ambard et la constitution même de la formule.

Si nous considérons maintenant la constante d'Ambard au point de vue de la technique (nous voulons parler surtout du prélèvement du sang et des urines) nous voyons que là encore nombreuses sont les causes d'erreur. Nous ne voulons pas retenir comme argument le fait que les calculs obligent à l'extraction, de deux racines carrées.

Très délicate est l'opération de prélèvement des urines, surtout quand on a affaire à un prostatique qu'il faut sonder. Quant au recueil du sang pour le dosage d'urée, Péchon a consacré tout dernièrement à ce sujet une très intéressante étude. Il a montré que le taux d'urée, est fonction de la quantité de sang prélevé. Déjà Pagel, de Nancy, en février 1924, signalait les différences importantes remarquées dans le taux de l'urée sanguine pour le même sujet d'une semaine à l'autre ; il disait que la différence était d'autant plus accentuée que la quantité de sang qui servait au dosage était plus volumineuse. Péchon, tenant compte de ces indications a repris la question en prenant toutes les précautions possibles pour éviter les plus petites causes d'erreur (dosages effectués par la même méthode avec le même

uréomètre, mesures prises avec les mêmes instruments, prélèvement du sang par ponction veineuse). Le sang est recueilli dans des flacons de 30 centimètres cubes qu'on remplit et qu'on étiquette 1, 2, 3 par ordre de prélèvement. Les dosages d'urée ainsi effectués lui ont montré qu'il avait des résultats en général plus élevés pour le sang du premier flacon que pour les autres.

Voici quelques-unes de ses observations :

|                          |                    | Urée dans<br>le sang |
|--------------------------|--------------------|----------------------|
| M. A. 10-4-25 :          |                    |                      |
| 1 <sup>er</sup> jet..... | 28 cm <sup>3</sup> | 0,504                |
| 2 <sup>e</sup> jet.....  | 26 cm <sup>3</sup> | 0,198                |
| 3 <sup>e</sup> jet.....  | 28 cm <sup>3</sup> | 0,180                |
| M. D. 11-4-25 :          |                    |                      |
| 1 <sup>er</sup> jet..... | 23 cm <sup>3</sup> | 0,840                |
| 2 <sup>e</sup> jet.....  | 23 cm <sup>3</sup> | 0,252                |
| 3 <sup>e</sup> jet.....  | 25 cm <sup>3</sup> | 0,154                |

On peut donc dire qu'en général, écrit Péchon, le sang du début du prélèvement est plus riche en urée que le sang recueilli ensuite. Il semble aussi qu'on puisse conclure que pour le même sang, plus la quantité prélevée est petite, plus le taux de l'urée trouvé doit être élevé. Dans plusieurs cas nous avons été à même d'établir la constante d'Ambard ; là surtout on peut voir l'importance que les différences que nous avons signalées plus haut ont pour cette détermination. Un seul exemple illustrera la question.

M. D. 11-4-26. Urée de sang par litre sur les 23 premiers centimètres cubes du sang prélevé, 0 gr. 840.

Urée du sang par litre sur 71 centimètres cubes de sang prélevé, 0 gr. 415.

Si on prend le 1<sup>er</sup> chiffre trouvé on a une constante  $K = 0,172$ .

Si on prend le second, on a  $K = 0,085$ .

Sans pouvoir expliquer ces faits « qui sont d'ordre purement médical et physiologique » Péchon se contente de les constater.

Dans le même ordre d'idées, Peyre a « pratiqué des dosages comparatifs d'urée dans les sérums prélevés en même temps par ventouses scarifiées et par ponction veineuse. Ses examens portent sur 71 cas.

Vingt-deux fois le taux d'urée est égal dans les deux sangs.

Vingt-six fois le taux d'urée est plus élevé dans le sang veineux.

Vingt-trois fois le taux d'urée est plus élevé dans le sang des ventouses.

Cet auteur a remarqué d'autre part que les sujets maigres donnent un taux quasi égal dans la veine et la ventouse, tandis que les obèses et les infiltrés nous permettent de constater une dissociation nette. Chez ces derniers on trouve un équilibre uréique plus stable pour le sang de la ventouse. »

« Il semble résulter de ces constatations, écrit Peyre, que pour un simple dosage de l'urée du sérum, la ventouse donnerait peut-être une idée plus exacte de la teneur uréique moyenne. Inversement pour la recher-

che du rapport uréo-secrétoire c'est le sang veineux qui doit être prélevé car doivent être appréciées et la teneur en urée du sérum sanguin et la concentration urinaire de la même heure. »

Il reste maintenant une région à explorer avant de disserter sur la valeur de la constante, c'est de savoir les causes qui peuvent influencer sur elle et lui ôter tout ou partie de son exactitude supposée.

Il y a d'abord les causes générales ; *le froid* : notion sur laquelle a insisté Ambard ; *la fatigue* : Pasteur Vallery Radot a montré que certaines albuminuriques ont une constante élevée à leur entrée à l'hôpital ; sous l'influence du repos, sans que le régime ait varié, le chiffre de la constante redevient normal.

Puis il y a toutes les causes qui peuvent retentir soit sur le taux de l'urée sanguine, soit sur la diurèse. Dans le premier cas, l'influence de l'alimentation, des lésions hépatiques, de la destruction tissulaire, toutes causes étrangères à l'évolution de la néphrite. Pasteur Vallery Radot a signalé les « petites azotémies » au moment de l'entrée des brightiques à l'hôpital. Ces azotémies, probablement dues à la congestion rénale, disparaissent par un repos de quelques jours. Les œdèmes influencent aussi le taux de l'urée par l'hydrémie qui les accompagne obligatoirement ; du reste la chloruration du régime peut faire baisser le taux de l'urée sanguine.

D'un autre côté il y a toutes les causes qui influent sur la diurèse : quantité de boisson ingérée, troubles endocriniens sur lesquels nous avons suffisamment insisté, l'orthostatisme qui agit défavorablement sur la

diurèse et l'élimination de l'urée (Linossier et Lemoine), enfin les toxiques de toutes sortes, en particulier le chloroforme. Plus importantes sont les modifications de l'excrétion aqueuse dues à un trouble circulatoire ; on sait qu'un des premiers symptômes de la défaillance cardiaque est l'oligurie. Nous ne voulons pas parler de la défaillance cardiaque nettement caractérisée, avec une diurèse insignifiante, cas évidemment dans lesquels on ne songera pas à faire une constante d'Ambard, mais comme le disent Josué et Parturier « une défaillance passagère du cœur peut très bien ne pas se traduire par des symptômes circulatoires évidents. »

MM. Aubertin et Parvu, qui ont étudié la constante chez les hypertendus, arrivent à conclure que chez les brightiques avérés avec hypertension, la constante est moyennement élevée (0,12 environ). Chez les hypertendus purs, la constante uréique a été trouvée aux environs de la normale. De plus, disent ces auteurs, chez des malades atteints d'insuffisance aortique avec hypertension, sans albumine et sans aucun symptôme de brightisme, la constante est élevée, et beaucoup plus que chez les hypertendus purs. Quoiqu'il en soit, il ne semble pas y avoir de rapport entre l'élévation de la constante uréique et le degré de l'hypertension permanente.

Josué et Belloir, étudiant la constante chez les cardiaques remarquent que la plupart de ces malades qui ne présentent pas d'albumine dans les urines, ont un taux d'urée et une constante inférieurs à la normale.

Merklen et Croissant concluent de leurs observations

que le nombre des constantes au-dessus de la normale était plus faible chez les mitraux que chez les artériels. De plus l'augmentation de la constante n'atteignait pas en général une valeur aussi élevée chez les premiers que chez les seconds.

Ainsi, toute une série de faits qui montrent que la constante variera sans intervention rénale.

Laissant de côté ces causes qui peuvent influencer sur le chiffre de la constante, et on voit qu'elles sont nombreuses et variées, il reste à se demander qu'elle est la valeur de cette épreuve.

« Pour qu'une constante uréo-secrétoire soit valable, dit Chabanier dans sa thèse, une condition est de toute évidence nécessaire, c'est que les trois éléments qui entrent en jeu, urée du sang, concentration et débit urinaire, puissent jouer simultanément et librement ».

D'après ce que nous venons de voir, on peut vraiment se demander si dans la pratique nombreux sont les cas où ces trois éléments peuvent jouer simultanément et librement. On assiste en effet très fréquemment à ce paradoxe, qui est la non concordance des indications fournies par la constante et par le dosage de l'urée sanguine.

Écoutons ce que dit M. Widal à ce sujet.

« Chez les cardiaques comme chez les brightiques j'ai constaté de notables discordances entre le chiffre d'urée contenu dans le sang et celui fourni par la constante d'Ambard. Je me contenterai de citer le cas d'un cardiaque asystolique et oligurique, suivi avec Pasteur Vallery-Radot. Chez ce malade, soumis à un régime

alimentaire fixe, le chiffre de l'urée du sang dosé cinq fois de suite ne présentait que de légères oscillations, variait entre 2 gr. 16 et 2 gr. 45. Pendant ce temps, les chiffres représentant le coefficient d'Ambard subissaient des écarts très considérables et oscillaient entre 0,22 et 0,90.

|                    | Ur   | K    |
|--------------------|------|------|
| 29 avril 1913..... | 2,28 | 0,63 |
| 30 avril .....     | 2,30 | 0,70 |
| 2 mai.....         | 2,45 | 0,90 |
| 3 mai.....         | 2,32 | 0,41 |
| 5 mai. ....        | 2,16 | 0,22 |

« On voit les grands écarts que K présentait d'un jour à l'autre alors que le chiffre d'urée du sang était, lui, presque constant. Je pourrai multiplier de tels exemples, dit Vidal. Fréquemment nous avons vu que K ne suivait pas la progression régulière de celle de l'urée du sang. Parmi les causes variées qui peuvent produire une discordance entre Ur et K il faut compter avec les variations de la quantité d'urine émise. La formule d'Ambard est établie en effet sur un rapport entre Ur et la quantité d'urée émise par les urines dans un temps donné ; on conçoit que cette formule puisse être troublée chez un malade qui par toute une série de transitions passe de l'oligurie à la polyurie libératrice.

« J'ajoute, dit ensuite Vidal, qu'au point de vue de

la technique, la recherche de la constante est d'une pratique très délicate. »

Et il conclut :

« A l'état pathologique, lorsque la fonction d'élimination azotée est troublée au niveau du rein malade, le coefficient d'Ambard *varie d'un jour à l'autre, de façon irrégulière et inexplicable*. C'est le dosage de l'urée du sang qui donne la meilleure mesure de l'azotémie ; *c'est à ce seul dosage que l'on doit à l'heure actuelle se fixer dans la pratique.* »

M. Rathery s'exprime ainsi, sur le même sujet :

« J'ai été frappé, dans plusieurs cas de néphrite chronique, de la difficulté qu'on éprouvait à interpréter les données fournies par la recherche de la constante d'Ambard. J'ai plusieurs fois noté une discordance réelle entre la recherche simple de l'urée dans le sang et la constante. J'ai notamment présente à l'esprit l'histoire d'un malade chez lequel un premier examen donne une constante de 0,137 avec une azotémie de 0,56. Or, dans la suite, K subit des fluctuations oscillant entre 0,12, 0,15 et 0,114, alors que l'urée sanguine était de 0,38, 0,35 et 0,16. Or, au point de vue clinique on notait une amélioration très notable des différents symptômes, alors que la constante devenait de plus en plus mauvaise. Dans ce cas il est hors de doute que le chiffre d'urée sanguine représentait beaucoup plus l'état réel que la constante. »

P. Merklen et Minvielle, étudiant les troubles rénaux chez les tuberculeux constatent des divergences entre les résultats fournis par la constante et par l'épreuve

de la phénolsulfonephtaléine. Ils ont vu que cette dernière épreuve semblait montrer un déficit rénal que ne confirmait pas la constante. Ils concluent que la constante est en défaut.

Voilà donc une série d'exemples où  $K$  varie sans que l'on puisse invoquer une cause rénale. Pourquoi ? Parce que  $U_r$  est un taux qui joue par rapport à un débit dont on a vu les multiples causes de variations.

## TROISIÈME PARTIE

### Comment apprécier le fonctionnement rénal.

Pour apprécier le fonctionnement du rein au point de vue excrétion de l'urée il faut considérer deux choses :

1° Ce que le rein *devrait* éliminer, en l'espèce l'urée contenue dans le sang ou les tissus.

2° Ce que le rein *élimine réellement*; c'est le débit uréique.

La valeur fonctionnelle du rein sera la résultante de ces deux facteurs.

Mais, à l'inverse d'Am bard, *nous n'obtiendrons pas une constante* qui nous indiquera la valeur fonctionnelle du rein, *nous voulons obtenir, en fonction d'une azotémie donnée, un poids d'urée éliminée en un temps donné.* De plus, ce débit ne sera pas calculé sur vingt-quatre heures, *mais sur une minute.* Enfin nous ferons intervenir directement et d'une manière efficace, la notion de poids, *en rapportant le débit uréique au kilogramme de sujet.*

L'idée de rapporter le débit uréique au kilogramme d'individu avait déjà été prise en considération par Onfray et Balavoine quand ils ont proposé de modifier

la formule d'Ambard. Voici en quoi consiste la modification établie par ces auteurs, tout en adoptant le principe de la méthode d'Ambard.

1. *Renversement du rapport d'Ambard.*

Le rapport  $\frac{U_r}{\sqrt{D \sqrt{C}}}$  devient  $\frac{\sqrt{D \sqrt{C}}}{U_r}$ . C'est une simple inversion de la formule. Il est évidemment indifférent, dit Agasse-Lafont, au point de vue physiologique, de rapporter la concentration uréique du sérum à celle de l'urine ou inversement celle de l'urine à celle du sérum. Mais au point de vue de l'interprétation des résultats, cette modification fait trouver des nombres croissant progressivement avec l'activité des éliminations rénales et des chiffres qui s'abaissent suivant la déchéance fonctionnelle des reins.

2. *Calcul du débit  
par rapport au kilogramme d'individu.*

Deux sujets débitant la même quantité d'urée à la même concentration urinaire et sous une même concentration uréique du sang n'ont cependant pas un fonctionnement rénal identique s'ils n'ont pas le même poids car on sait que le poids des reins sains est sensiblement proportionnel au poids du corps. Avec une même concentration uréique du sang, le sujet lourd doit débiter plus d'urée que le sujet léger puisqu'il dispose de plus de parenchyme rénal.

3. *Suppression du rapport*  
à une concentration uréique urinaire de 25 pour 1.000.

4. *Calcul du débit rapporté non à vingt-quatre heures  
mais à cent onze minutes.*

Les auteurs ont été conduits à choisir le nombre de cent onze minutes pour cette raison que, grâce à ce choix, leurs calculs donnent pour un appareil rénal normal, un coefficient sensiblement voisin de l'unité. Ces modifications admises, leur formule est :

$$R = \frac{\sqrt{\frac{D}{P}} \sqrt{C}}{U_r} , \text{ dans laquelle}$$

C = concentration uréique de l'urine

D = débit uréique

P = poids du sujet

U<sub>r</sub> = urée sanguine

A l'état normal, ce coefficient est représenté par le chiffre 1. Il s'abaisse d'autant plus au-dessous de l'unité que l'élimination rénale est plus compromise. A noter ce point que ce coefficient n'est pas proportionnel à la valeur fonctionnelle du rein, mais au carré de cette valeur. Ainsi un sujet donnant le coefficient  $\frac{1}{2}$  avec la formule ci-dessus, aurait une valeur rénale réduite au quart de la normale.

La question a été reprise en 1912 par Gautruche, qui a proposé à son tour les modifications suivantes à la formule de Balavoine et Onfray. Il part de la formule

établie par ces deux auteurs et élève les deux termes de la fraction à la puissance carrée. Il appelle S son coefficient.

$$S = \frac{\frac{D}{P} \sqrt{C}}{Ur^2}$$

Il donne comme avantage la suppression d'une extraction de racine carrée au prix d'une multiplication du dénominateur par lui-même.

En second lieu, il calcule le débit D en trente minutes, ce qui supprime, dit-il, une multiplication par 111 et une division par 30. Mais, *voulant conserver une constante égale à l'unité, il envisage un poids idéal, déduit de la taille*, qu'il appelle coefficient T. Nous ne reproduirons pas les calculs qui permettent d'évaluer ce coefficient T. Qu'il nous suffise de rappeler que la formule de Gautruche s'exprime ainsi :

$$S = \frac{D \sqrt{C}}{Ur} \times T$$

« On remarque, dit Gautruche, qu'en somme cette formule est, au coefficient T près, le retour par une voie détournée, à la formule brute, expression des lois d'Ambard. »

Disons tout de suite que ni la formule de Balavoine et Onfray, ni celle de Gautruche ne nous satisfont. On ne voit pas en effet les avantages bien réels qu'elles présentent sur la formule d'Ambard. Le moins qu'on puisse dire c'est qu'elles ne sont pas meilleurs puisque, comme dans la formule d'Ambard, on évalue le fonctionnement rénal *par un chiffre constant*.

Nous proposons au contraire de se rendre compte de la valeur fonctionnelle du rein par une opération basée sur le principe suivant : *en fonction d'une azotémie déterminée, quel poids d'urée le rein est-il capable d'éliminer par minute et par kilogramme de poids du sujet.* C'est  $\frac{Ur}{d}$ . Il s'ensuit que deux opérations seront nécessaires : le dosage de l'urée sanguine d'une part et le dosage de l'urée dans l'urine d'autre part. Ces deux dosages se feront par les procédés habituels. Mais dans notre formule, outre la concentration de l'urine en urée, il faudra retenir la quantité d'urine émise pendant la durée de l'expérience ; cette durée ne doit pas être inférieure à cinquante minutes. On notera de même le poids du sujet, évalué en kilogrammes.

Si nous appelons :

$q$ , la quantité d'urine en centimètre cube, émise pendant la durée de l'expérience ;

$c$ , la concentration urinaire par litre ;

$t$ , la durée de l'épreuve en minutes ;

$p$ , le poids du sujet en kilogrammes ;

le calcul du débit  $d$  par minute et par kilogramme de poids se fera très simplement de la façon suivante :

$$d = \frac{q \times c}{1\,000 \times t \times p}$$

Il faut maintenant se demander quels sont les résultats que l'on obtient et comment les interpréter.

On peut prévoir que le taux de l'urée excrétée ainsi par minute et par kilo de poids donnera des chiffres

très bas. On n'obtient en effet que des fractions de milligrammes ; *tous les résultats obtenus s'évalueront en centièmes de milligrammes*. De plus, nous avons des variations très considérables dans les chiffres d'excrétion uréique ; deux sujets dont les reins fonctionnent parfaitement excréteront l'urée à des taux très différents, puisque cette excrétion uréique est fonction de leur poids et de leur azotémie. Il s'ensuit qu'il est impossible de donner *des chiffres bases* qui permettraient de ranger les sujets dans une catégorie ou dans une autre. Aussi avons-nous pensé qu'il était nécessaire, pour la compréhension des résultats trouvés, de porter sur une feuille de papier millimétrique le débit uréique en fonction de l'azotémie. En délimitant auparavant *des zones de fonctionnement rénal* nous aurons, en considérant l'azotémie d'une part et le débit d'une part, *des points* que nous situerons dans une zone.

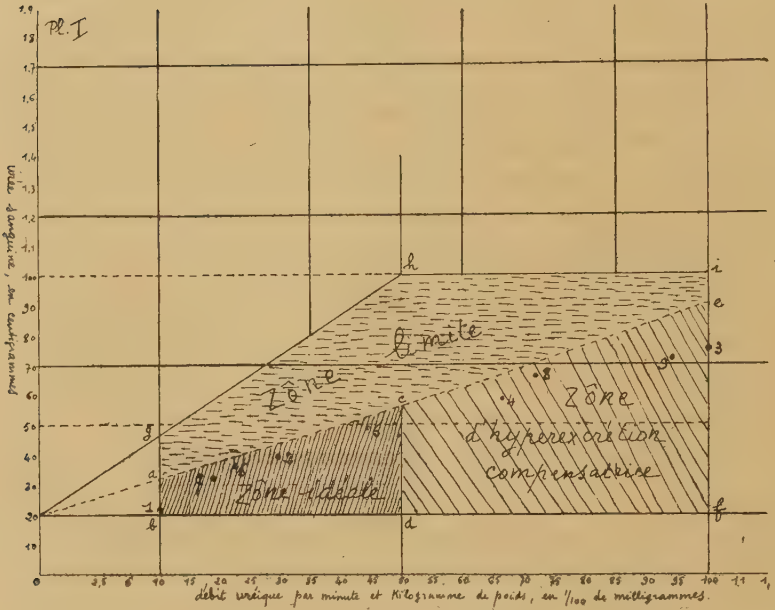
Indiquons de quelle façon nous avons délimité ces zones.

Sur une feuille de papier millimétrique *nous portons en abscisses les débits uréiques*, de 5 à 1.2. Ces chiffres expriment les débits par minute et kilo de poids, en *centièmes de milligramme*.

*En ordonnées nous portons les azotémies* de 10 à 1,9. Ces chiffres représentent des centigrammes.

Nous admettons d'autre part que l'azotémie normale oscille entre 20 et 50 centigrammes par litre : des points 20 et 50 nous menons deux lignes horizontales et parallèles. Puis, à l'aide d'exemples de sujets normaux nous avons vu que, pour des azotémies comprises entre 20

et 50 centigrammes, les débits tels que nous les calculons oscillaient entre 10 et 50 centièmes de milligramme, nous menons donc, de la ligne des abscisses, deux



lignes verticales et parallèles, partant des points 10 et 50. Traçons de même une ligne verticale partant de 1 et une horizontale partant également de 1, sur la ligne des ordonnées. Il nous faut maintenant une autre base d'appréciation ; nous allons la trouver dans quelques exemples normaux d'André Weill.

|                | g      | c     | Ur   | K     |
|----------------|--------|-------|------|-------|
| 1 <sup>o</sup> | 10 cc. | 24,32 | 0 22 | 0,07  |
| 2 <sup>o</sup> | 29,5   | 24,78 | 0,38 | 0,07  |
| 3 <sup>o</sup> | 110    | 24,97 | 0,73 | 0,07  |
| 4 <sup>o</sup> | 67     | 24,91 | 0,57 | 0,069 |
| 5 <sup>o</sup> | 23     | 25,03 | 0,33 | 0,068 |
| 6 <sup>o</sup> | 44     | 25,60 | 0,48 | 0,07  |
| 7 <sup>o</sup> | 18,5   | 25,41 | 0,30 | 0,069 |

Calculons le débit d'après la formule que nous proposons, en supposant que les sujets pèsent tous 70 kilos. Temps d'expérience : 36 minutes.

$$1^{\circ} \frac{10 \times 24,32}{1000 \times 36 \times 70} = 0,00009 \text{ cent. de mill. Ur} = 0,22. \text{ Point 1.}$$

$$2^{\circ} \frac{29,5 \times 24,78}{1000 \times 36 \times 70} = 0 \text{ gr. } 00029. \text{ Ur} = 0,38. \text{ Point 2.}$$

$$3^{\circ} \frac{110 \times 24,97}{1000 \times 36 \times 70} = 0 \text{ gr. } 00108. \text{ Ur} = 0,73. \text{ Point 3.}$$

$$4^{\circ} \frac{67 \times 24,91}{1000 \times 36 \times 70} = 0 \text{ gr. } 00066. \text{ Ur} = 0,57. \text{ Point 4.}$$

$$5^{\circ} \frac{23 \times 25,03}{1000 \times 36 \times 70} = 0 \text{ gr. } 00022. \text{ Ur} = 0,33. \text{ Point 5.}$$

$$6^{\circ} \frac{44 \times 25,60}{1000 \times 36 \times 70} = 0 \text{ gr. } 00044. \text{ Ur} = 0,48. \text{ Point 6.}$$

$$7^{\circ} \frac{18,5 \times 25,41}{1000 \times 36 \times 70} = 0,00018. \text{ Ur} = 0 30. \text{ Point 7.}$$

Si nous portons les points sur la feuille nous voyons qu'ils s'alignent de gauche à droite suivant une ligne à peu près droite. Traçons donc au dessus de ces points une ligne droite, partant d'une azotémie de 20 et coupant la ligne verticale partant de 1 au point correspondant à une azotémie de 90. Cette ligne délimitera nos

zones de fonctionnement rénal normal. *La zone idéale* sera le quadrilatère à gauche délimité par les lettres *a b c d*. A droite de ce quadrilatère en sera un autre *c d e f* qui représentera une zone d'*hyperexcrétion compensatrice*.

Prenons pour légitimer cette zone un exemple d'André Weill où il fait ingérer à un sujet normal une quantité déterminée d'eau et d'urée.

$$\begin{array}{ccc} \frac{q}{43} & \frac{c}{23,7} & \frac{Ur}{0,67} \end{array}$$

Durée de l'expérience vingt minutes vingt secondes.

$$\frac{43 \times 23,7}{1.000 \times 20,2 \times 70} = 0 \text{ gr. } 00072. \text{ Ur} = 0,67. \text{ Point 8.}$$

André Weill a également réalisé l'expérience sur un sujet à jeun et après avoir absorbé 20 grammes d'urée dans du lait, en pleine période digestive.

|                      |  |                                                               |
|----------------------|--|---------------------------------------------------------------|
|                      |  | En période digestive,<br>après absorption<br>de 20 gr. d'urée |
| Sujet à jeun         |  |                                                               |
| $q = 24 \text{ cc.}$ |  | $q = 78 \text{ cc.}$                                          |
| $c = 13,07$          |  | $c = 30,41$                                                   |
| $Ur = 0,21$          |  | $Ur = 0,72$                                                   |

$$\frac{78 \times 30,41}{1.000 \times 36 \times 70} = 0,00094. \text{ Point 9.}$$

On voit par cet exemple que l'influence alimentaire augmente l'urée du sérum, mais l'élimination rénale est en rapport avec ce taux élevé. Le rein dans ce cas fonctionne bien.

Outre les deux zones ci-dessus délimitées de fonctionnement rénal normal, nous avons tenu à délimiter également une *zone limite*, zone intermédiaire au bon et

au mauvais fonctionnement, afin qu'il n'y eut pas de fossé entre ces deux états. Pour ce faire, nous menons une ligne partant d'une azotémie de 20 et rencontrant en  $h$  la ligne horizontale partant de 1. Nous avons ainsi un quadrilatère  $i e a g h$  qui représente notre zone limite.

Tous les points situés en dehors de ces trois zones ci-dessus décrites indiqueront alors une déficience rénale, et d'autant plus accentuée que ces points seront plus éloignés de nos zones.

Nous allons maintenant publier quelques observations très brièvement résumées, qui nous permettront de situer des points, considérant le débit uréique et l'azotémie du sujet.

## OBSERVATIONS (très résumées)

### OBSERVATION I

S... Julien, 75 ans. Entre à l'hôpital le 5 juin 1916 pour oppression, dyspnée.

*Appareil pulmonaire.* — Râles sibilants et sous-crépitants disséminés des deux côtés avec prédominance à droite mais pas de signes en foyer. Respiration diminuée à gauche.

*Appareil circulatoire.* — Œdème rougeâtre marqué des membres inférieurs. Pouls régulier. Tension artérielle 23-12. Au cœur clangor du deuxième bruit.

*Système nerveux.* — Babinski bilatéral. Réflexes rotuliens très diminués. Réflexes achilléens faibles. Pas d'Argyll. Avoue avoir eu la syphilis il y a cinquante ans. Sclérodémie des membres inférieurs avec cyanose. Réflexes crémastériens et abdominaux complètement abolis.

Pas d'albumine ni de sucre dans les urines.

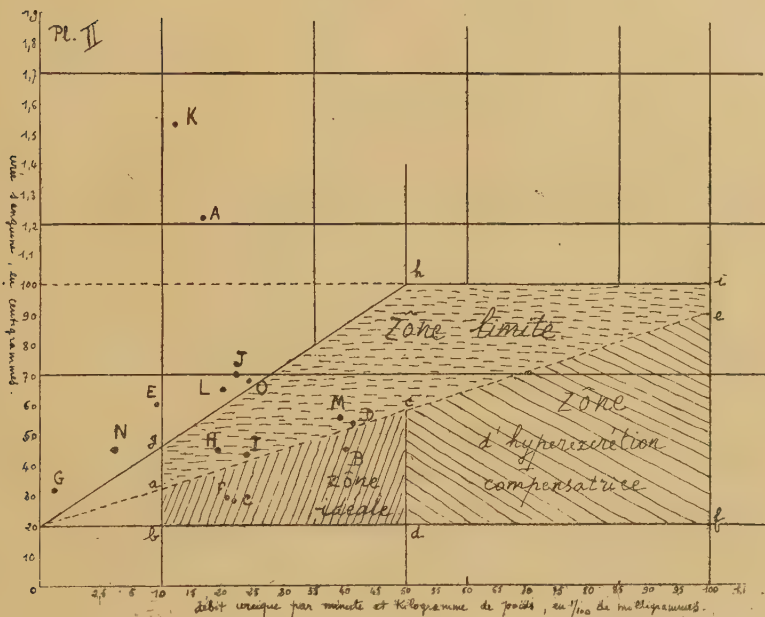
Donc, aortite avec hypertension et sclérodémie des membres inférieurs avec cyanose.

Le 1<sup>er</sup> décembre 1921. — Essoufflement, œdème des jambes et des cuisses, avec sclérodémie. Mains œdémateuses, rouges, cyanosées. Râles disséminés dans les deux poumons, sans foyer localisé. Pas de fièvre.

Au cœur, premier bruit soufflant à la pointe et rude à l'ori-

21-10 (Vaquez-Laubry). Urée sanguine, 0 gr. 60.  $K=0,42$ .

Jusqu'au 27 avril 1926, le malade rentre plusieurs fois à l'hôpital pour des crises de dyspnée avec submatité au pou-



Le malade pèse 62 kilos. Temps d'expérience : quatre-vingts minutes.

$$\frac{38 \times 22,4}{1000 \times 62 \times 80} = 0 \text{ gr. } 00017$$

Nous obtenons donc, en fonction de l'azotémie du sujet un point A qui témoigne d'une déficience rénale très accusée.

## OBSERVATION II

G... Jean-Marie, 61 ans. Typographe. Entré le 21 juin 1908.

Depuis quelques années, s'aperçoit que sa main droite commence à trembler, à la suite d'une émotion vive. Le tremblement s'accroît, puis gêne de la marche. La main gauche commence à trembler à son tour.

Actuellement, la *maladie de Parkinson* est typique : tremblement rapide des deux mains, qui s'arrête dès que l'on requiert du malade un effort musculaire. Démarche difficile, à petits pas rapides, le corps penché en avant. Tout le corps est figé. Facies inexpressif. Langue agitée de mouvements de va et vient. Parole difficile, précipitée, balbutiante.

Réflexes rotuliens, achilléens, tricipital, vifs mais égaux. Réflexe plantaire en extension. Urines normales.

Rien aux autres appareils.

On fait au malade l'épreuve d'Ambard qui donne 0,08. Notre épreuve nous donnerait, en considérant que le sujet pèse 60 kilos, que le temps d'expérience était de cinquante et une minutes, que :

$$U_r = 0 \text{ gr. } 45$$

$$q = 64 \text{ centimètres cubes.}$$

$$c = 19 \text{ gr. } 60$$

$$\frac{64 \times 19,60}{1.000 \times 60 \times 51} = 0 \text{ gr. } 00040$$

Nous obtenons un point B, dans la zone de bon fonctionnement rénal.

### OBSERVATION III

H., Simon, 40 ans. Typographe.

Entre pour hémiplégie gauche.

Rien de particulier dans ses antécédents. En 1913 toutefois le malade a un ictus sans chute, survenu au cours de son travail. Il ne recommence à marcher qu'un mois après environ.

Actuellement, hémiplégie gauche qui ne rend pas la marche impossible. Le malade marche en trainant la jambe, s'aidant d'une canne, le bras gauche en demi-flexion. Légère déviation de la commissure labiale avec effacement des rides du côté gauche de la face. Parle et avale difficilement. Les mouvements d'extension, de flexion, d'adduction des jambes et des pieds, des doigts s'effectuent mais la force est très diminuée à gauche. Le mouvement d'élévation du bras s'effectue mais assez difficilement, en arrière très difficilement. Mouvements d'adduction et d'extension du pouce gauche abolis. Atrophie inappréciable. La sensibilité paraît normale. Les réflexes tendineux sont exagérés à gauche, les réflexes cutanés sont vifs. Le réflexe plantaire est indifférent à droite et en extension à gauche. Les pupilles réagissent. Pas de leucoplasie. Poumons normaux.

Au cœur, double souffle systolique à la pointe et à l'orifice aortique. Les rayons montrent une augmentation de volume de l'oreillette droite qui déborde considérablement le bord droit de la colonne. Le ventricule gauche est augmenté de volume. Aorte non élargie. Wassermann négatif.

La constante d'Ambard est de 0,08 et notre épreuve nous donne :

$$\frac{132 \times 11,2}{1.000 \times 50 \times 117} = 0,00021 \text{ — Ur} = 0,28$$

Nous obtenons un point C dans la zone idéale.

#### OBSERVATION IV

C... Henri, 75 ans. Entré le 30 octobre 1919.

Se présente avec hémiplegie gauche et de l'œdème des membres inférieurs. Dit avoir eu une congestion cérébrale en août 1919 suivie d'une hémiplegie légère à gauche ; a pu marcher au bout de cinq semaines.

Au cœur. quelques extra systoles. Réflexes rotuliens un peu vifs. Babinski net à gauche, légère inégalité pupillaire. Urines normales. Le 1<sup>er</sup> novembre 19 entre à l'infirmerie pour asystolie. Léger œdème des jambes. Foie gros et douloureux. Râles congestifs aux deux bases pulmonaires, surtout à droite. Le cœur est arythmique, pas de souffles ; bruits assourdis. La constante d'Ambart faite à ce moment donne 0,13.

Notre épreuve nous donne :

$$\frac{113 \times 3,5}{1.000 \times 51 \times 30} = 0,00041 \text{ — Ur} = 0 \text{ gr. } 51$$

Donc un point D dans la zone limite. Le rein dans ce cas a un fonctionnement meilleur que ne semble l'indiquer la constante. Le malade du reste s'est maintenu de façon satisfaisante jusqu'au 4 février 1922 où il présenta des crises de défaillance cardiaque qui aboutirent à la mort.

#### OBSERVATION V

F... François, 81 ans, journalier. Entré le 25 juin 1920.

A son entrée on remarque une acrocyanose très marquée des mains. Œdème des membres inférieurs. Rien au cœur. Réflexes normaux.

Le malade est incommodé depuis quelque temps par une diarrhée séreuse abondante et tenace. Un toucher rectal fait porter le diagnostic de cancer du rectum. Amaigrissement prononcé. Peau cachectique. Le malade ne s'alimente plus. L'amaigrissement se fait de plus en plus intense et la mort survient par cachexie.

A son entrée le dosage de l'urée sanguine avait donné 0gr.60 et K était de 0, 26.

Notre formule nous donne:

$$\frac{44 \times 15.8}{1.000 \times 46 \times 175} = 0,00009 \text{ pour Ur} = 0,60$$

donc nous inscrivons un point E, témoin de la déficience rénale.

#### OBSERVATION VI

P... Noémie, 64 ans, ménagère. Entrée le 18 octobre 1913.

Présente à l'entrée un syndrome pseudo bulbaire (rire et

pleurer spasmodique), avec de la choréo-athétose du pied gauche. Les réflexes sont normaux. Aux jambes, varices très développées, avec de l'œdème malléolaire. Aorte large.

Août 1920. — Entre à l'infirmerie pour des étourdissements et des vertiges. Jamais d'ictus. Les réflexes sont vifs des deux cotés. Pas de signe de Babinski. Pas de troubles de la parole mais petites crises de rire et pleurer spasmodique.

Le 10 septembre 1920, le dosage d'urée dans le sang donne 0,28. La constante est de 0,08.

Au point de vue éléments figurés du sang, hématies en nombre normal mais quelques unes inégales et granuleuses quelques mycocytes neutrophiles à gros noyau. Polynucléaires 85 %. Lymphocytes 2. Cellules de transition 4.

Quelques jours après la malade présente une fièvre de 38°2 avec frottements pleuraux à la base droite. La T. A. est de 24-12 1/2 (Vaquez). Clangor aortique. Les artères sont dures, le pouls est régulier.

La choréo-athétose du pied gauche ne s'est pas modifiée. Pas d'incoordination. Pas de Babinski.

Le 10 mars 1922, la malade fait un ictus. Etat comateux. Respiration stertoreuse, T. 37°5. La malade meurt le 12 mars.

L'épreuve de fonctionnement rénal nous donne :

$$\frac{49 \times 19.60}{1.000 \times 45 \times 100} = 0 \text{ gr. } 00021 \text{ — Ur} = 0 \text{ gr. } 28$$

Nous obtenons un point F, dans la zone idéale.,

## OBSERVATION VII

M... Léon, charretier, 66 ans. Entré le 26 septembre 1916.

A l'entrée on porte le diagnostic d'hémiplégie gauche.

Tremblemens parkinsonniens. Luxation de l'épaule. Dans ses antécédents, un ictus en 1912 sans perte de connaissance. Dit avoir été paralysé du côté gauche.

A l'examen, les réflexes rotuliens sont exagérés à gauche. Les réflexes plantaires se font en flexion des deux cotés. Pas de clonus du pied. Au membre supérieur tous les réflexes sont exagérés à gauche. Paralysie faciale gauche. Un peu d'inégalité pupillaire. Troubles de la parole. Incontinence des matières et des urines. Démarche hésitante, à petits pas. La jambe gauche est lourde.

Le 28-1-22. — Depuis quelques jours augmentation considérable des troubles de la marche. Réflexes tendineux toujours plus vifs à gauche; pas de clonus. Wassermann négatif T.A 48-91/2 (Vaquez-Laubry). Urée dans le sang 0,32. La constante d'Ambard donne 0,76, et notre épreuve :

$$\frac{5 \times 8.68}{1000 \times 45 \times 195} = 0 \text{ gr. } 000002 \text{ — Ur} = 0,32$$

Ce sujet excrète donc l'urée à des taux infimes (2 millièmes de milligramme). Point G. malgré la faible teneur du sang en urée, la déficience rénale est ici poussée à l'extrême.

## OBSERVATION VIII

F... Jeanne, 64 ans, laitière. Entrée le 20 janvier 1920.

Rien dans son passé au point de vue pathologique. Il y a 2 ans fait un ictus, suivi d'impotence du bras gauche. Pas de troubles de la parole. Depuis lors, ressent des douleurs rhumatoïdes. Réflexes normaux. Pas de Babinski. Les épreuves

de sensibilité montrent de grosses erreurs de localisation au niveau du membre supérieur gauche dans le territoire du cubital.

Pas d'albumine ni de sucre dans les urines.

Du 1<sup>er</sup> mai 1920 au 18 décembre 21, la malade présente des crises comitiales chroniques et dyspnéiques à intervalles plus ou moins rapprochés. La perte de connaissance dure peu et est suivie d'une crise de dyspnée, qui nécessite la saignée.

Pas d'incontinence des matières ni des urines. Pas de morsures de la langue. Pendant la crise la malade est agitée de mouvements cloniques, surtout localisés du bras gauche. La tête est agitée de secousses rythmiques en concordance avec la flexion de l'avant-bras sur le bras, mais de droite à gauche avec ébauche de rotation (mimique de la négation).

Brusquement les contractions cessent ainsi que l'anxiété. Après la crise, les réflexes sont vifs surtout à gauche au niveau du membre supérieur. Pupilles égales. Pouls 120. Le cœur est arythmique T. A. 29-12,5 (Vaquez).

Le 22 juin 1920, on fait à la malade l'épreuve d'Ambard qui donne :  $Ur = 0,45$ ,  $K = 0,13$ .

Notre épreuve nous donne :

$$\frac{77 \times 9,8}{1000 \times 63 \times 60} = 0,00019 \text{ — } Ur = 0,45$$

Point H, dans la zone limite. La déficience rénale n'est pas trop accusée. De fait la malade est vivante actuellement.

### OBSERVATION IX

B... Basile, 70 ans, manoeuvre. Entré le 18 juin 1921.

A son entrée sclérodémie des membres inférieurs, névrome du cubital droit. De plus se présente avec une dyspnée intense. Gros œdème des membres inférieurs remontant jusqu'au ventre. Infiltration des bourses. Légère cyanose des extrémités. Le foie est gros et douloureux. Aux poumons râles de bronchite disséminés et râles congestifs aux bases.

Le cœur est arythmique, les bruits sont sourds et mal frappés. La tension est de 16-8. Les artères sont dures. En somme c'est le tableau de la défaillance cardiaque. Sous l'influence du repos et de la digitale, on constate une amélioration très nette.

Quelques jours après on fait au malade l'épreuve d'Ambard, qui donne  $Ur = 0,42$ ,  $K = 0,11$ .

Notre épreuve nous donnerait :

$$\frac{78 \times 11,2}{1000 \times 59 \times 60} = 0,00024$$

donc un point I. dans la zone limite. Fonctionnement rénal à peu près normal.

En septembre 1921, nouvelle crise cardiaque avec épanchement de la base droite. Mort en avril 1922 en asystolie irréductible.

### OBSERVATION X

D... Antoine, 74 ans, tonnelier. Entré le 11 août 1914, « pour l'âge ». Présente une hernie inguinale, des lipomes du front et de la nuque et des nævi genre crasse sénile.

Pas d'albumine ni de sucre dans les urines.

Le malade est revu le 29 juin 1920 et présente une maladie de Recklinghausen. Les réflexes sont normaux, les bruits du cœur sont assourdis.

Le 30 juin on fait un dosage d'urée sanguine qui donne 0 gr. 70 et une constante  $K = 0,20$ .

Notre épreuve nous donnerait :

$$\frac{35 \times 17,08}{1000 \times 45 \times 60} = 0,00022, \text{ pour Ur} = 0,70$$

donc un point J, dans la zone de mauvais fonctionnement rénal.

A ce moment, les urines ne contenaient pas d'albumine et la T. A. était de 24-12.

A partir du 7 septembre 1920, époque où le malade entre à l'infirmerie pour asystolie et jusqu'au 9 mai 1921, date de la mort, on assiste à des crises de défaillance cardiaque dont la dernière provoque un syndrome d'œdème pulmonaire aigu.

Les examens de laboratoire ont été pratiqués en grand nombre chez ce malade et ils sont intéressants.

En 1920, les dosages d'urée sanguine donnent :

30 juin . . . . . 0,70       $K = 0,20$

10 octobre . . . . . 0,91

30 décembre . . . . . 0,49       $K = 0,16$

Le 15 janvier 1921 l'urée sanguine est de 0,39

Le 19 février 1921 . . . . . —      0,93

Le 9 mars 1921 . . . . . —      0,42

On remarque ici les écarts considérables dans les chiffres d'urée sanguine à des dates très rapprochées.

### OBSERVATION XI

S..., François, 74 ans, mécanicien. Entré le 19 février 1919. Se présente avec une bronchite chronique et une fracture ancienne du cubitus droit. Réflexes normaux. Pupilles déformées et paresseuses à la lumière. Congestion aux 2 bases pulmonaires. Trace de sucre dans l'urine. Pas d'albumine. Rien dans les antécédents.

Le 20 novembre 1919 entre à l'infirmierie pour dyspnée qui a débuté il y a 8 jours. L'examen fait reconnaître tous les symptômes de la défaillance cardiaque. Deux jours après crise d'œdème aigu qui nécessite une saignée de 400 grammes. Mort le 23 mars 1920.

Le 14 janvier 1920 on fait l'épreuve d'Ambard :

$$Ur = 1 \text{ gr. } 54, K = 0,69.$$

Notre épreuve nous donne :

$$\frac{13 \times 11,9}{1000 \times 44,7 \times 31} = 0,00011 \text{ — Point K témoin d'une déficience rénale très accusée.}$$

### OBSERVATION XII

D..., Victorine, 59 ans, blanchisseuse. Entrée à l'hôpital le 15 mars 1915 pour une hémiplégie gauche survenue quelques semaines auparavant, sans ictus ni perte de connaissance, progressivement.

Dans ses antécédents on note une syphilis en 1899 un

enfant mort-né la même année. Pas d'autres grossesses ni de fausses couches.

En 1919, zona intercostal dont les cicatrices subsistent. En 1920 la malade commence à présenter des troubles de la marche qui devient spasmodique. Le membre supérieur gauche est contracturé (flexion de l'avant-bras sur le bras). Pas de déviation de la face ni des yeux. Léger œdème des membres inférieurs.

Les réflexes tendineux existent et sont plus vifs à gauche.

Le réflexe plantaire se fait en flexion à droite, en extension à gauche. Pas de clonus du pied. Au membre supérieur les réflexes sont plus vifs à gauche.

En 1921, la malade présente des crises de rire et pleurer spasmodique, avec incontinence des matières. Cœur et poumons normaux.

Le 18 février 1920 on fait à la malade un dosage d'urée sanguine (0 gr. 65) et une constante d'Ambard = 0,14.

Notre épreuve nous donne :

$$\frac{39 \times 29.4}{4.000 \times 58 \times 90} = 0,00020. \text{ — Point L, dans la zone de mauvais fonctionnement rénal.}$$

### OBSERVATION XIII

V... Adrien, 69 ans, menuisier. Entré le 9 août 1919 pour crises dyspnéiques et œdème des jambes.

Dans ses antécédents, une bronchite en 1909. Femme bien portante, a eu 4 enfants dont 3 sont morts en bas âge.

Les crises dyspnéiques ont débuté il ya quelques mois,

en devenant de plus en plus fréquentes. Surviennent la nuit le plus souvent. Le malade éprouve une sensation d'oppression suivie d'angoisse. Pas d'irradiations dans le membre supérieur gauche. A de plus une légère dyspnée d'effort.

A l'examen, léger œdème des malléoles. Le foie paraît normal et n'est pas douloureux à la pression. Aux deux bases pulmonaires, de nombreux râles sous-crépitaux fins. Pas de souffle.

Au cœur, pas de souffles mais le second bruit aortique est clangoreux. Les bruits sont réguliers. La tension artérielle est de 19-11. Il n'a pas été fait d'examen radiologique du cœur ni de l'aorte. Le Wassermann est positif après réactivation. Pas d'albumine dans les urines.

A partir de ce moment jusqu'en novembre 1921 le malade a présenté des crises de dyspnée à type angineux, avec un fond de dyspnée d'effort. La tension artérielle reste aux environs de 20-11. A trois reprises la saignée a dû être pratiquée. L'insuffisance ventriculaire gauche va s'accroissant et le malade meurt en décembre 1921.

De nombreux examens d'urée sanguine ont été faits chez ce malade, qui ont donné des chiffres très variables depuis 0 gr. 40 jusqu'à 1 gr. 60 le 14 novembre 1921, en passant par 0 gr. 89, 0 gr. 70, 0 gr. 38, 0 gr. 31, 0 gr. 55. De même les constantes ont donné d'abord 0 gr. 13, puis 0 gr. 07, 0 gr. 10, 0 gr. 08, 0 gr. 09. Voyons ce qu'aurait donné notre épreuve quand la constante était à 0 gr. 10 (le 6 novembre 1920 ; à ce moment le chiffre de l'urée sanguine était de 0 gr. 55).

$$\frac{66 \times 19,6}{1000 \times 56 \times 60} = 0,00038.$$
 Le point M, dans la zone limite montre que l'excrétion uréique est assez bonne.

#### OBSERVATION XIV

L... Louis, 49 ans, charpentier. Entré le 24 novembre 1919 pour des troubles de la marche. On voit se constituer jusqu'en 1922 une maladie de Parkinson. A la fin de novembre de cette même année le syndrome est typique. B.-W négatif.

Dans les antécédents du malade on apprend que sa grand-mère et sa mère auraient présenté des tremblements ainsi qu'une sœur et une tante. Mère morte à 40 ans complètement impotente.

Le malade meurt le 12 janvier 1923, avec des escharres multiples, une rigidité générale, y compris la face, et des troubles délirants.

Trois dosages d'urée sanguine ont été faits chez ce malade, en 1919, 1920 et 1922. Tous ont donné 0 gr. 45. La constante était de 0 gr. 08 le 23 novembre 1920.

Le 15 octobre 1922 la constante est de 0 gr. 11, avec une urée sanguine de 0 gr. 45.

Notre épreuve nous donne :

$$\frac{270 \times 6,30}{1000 \times 73 \times 72} = 0 \text{ gr. } 00003, \text{ donc un point N. témoin}$$

d'une déficience rénale très accusée.

#### OBSERVATION XV

C... Pierette, 75 ans, ménagère. Entre le 14 mars 1924 pour céphalée, asthénie, température à 40°. Ces phénomènes

durent depuis quatre jours. A eu des vomissements et a perdu connaissance deux jours avant son entrée.

A l'examen, pas d'œdèmes des jambes, ventre souple non douloureux. Foie et poumons normaux.

Le 18 mars, aggravation de l'état général, 39 degrés.

Asthénie. Au poumon, obscurité de la base droite avec râles de bronchite disséminés. Au cœur, le premier bruit est sourd. Pas de souffles. T. A, 13 1/2-7 1/2. La malade se rétablit progressivement.

Le 7 mai 1926, elle entre de nouveau à l'hôpital pour les mêmes symptômes. A l'auscultation aucun signes en foyer mais râles disséminés de bronchite. Le pouls bat à 120 ; les bruits du cœur sont sourds ; l'asthénie s'accuse de plus en plus et la malade meurt le 23 mai.

La constante d'Ambard pratiquée le 30 mars 1924 donne 0,16. L'urée sanguine est de 0 gr. 68.

Nous aurions avec notre épreuve.

$$\frac{36 \times 18.9}{1.000 \times 42 \times 65} = 0,00024$$

Point O, dans la zone de mauvais fonctionnement rénal.

Et maintenant que pouvons nous conclure de ces quinze observations ? Quels résultats obtenons-nous comparés à ceux fournis par la constante d'Ambard ?

Il est aisé de voir que lorsque les constantes sont normales ou quasi normales (0,07, 0,08 et même 0,09) notre épreuve nous permet de situer des points dans la zone idéale de fonctionnement rénal. Lorsque les constantes sont mauvaises (0,14 et au delà), nos points sont situés dans la zone de déficience rénale. Mais lorsque les

constantes sont de 0,10, 0,11, 0,12, alors il n'y a plus concordance entre notre épreuve et celle d'Ambard. Deux sujets qui auront des constantes de 0,11 n'auront pas un fonctionnement rénal identique ; ainsi le point I et le point N qui correspondent tous les deux à une constante de 0,11 ne peuvent pas être superposables. Bien plus le point D (constante 0,13) est l'indice d'un fonctionnement rénal infiniment meilleur que le point N (constante 0,11) qui indique une déficience rénale fort accusée.

On voit donc que les chiffres en eux-mêmes n'ont pour nous aucune valeur ; c'est seul le rapport de l'azotémie et de l'excrétion uréique qui importe pour la détermination de la valeur fonctionnelle du rein.

## CONCLUSION

On a vu dans nos premiers chapitres les réserves que nous avons été amenés à faire sur l'exactitude de la constante d'Ambard comme moyen d'appréciation de la valeur fonctionnelle du rein. Or, la question est d'une grande importance étant donné la valeur scientifique incontestée de l'auteur de cette méthode. On n'ignore pas le retentissement qu'eut cette épreuve à ses débuts et si aujourd'hui elle a perdu beaucoup de son prestige parmi les médecins elle est encore très en honneur chez les chirurgiens qui continuent à l'interroger et lui conditionnent peut-être trop souvent leurs indications opératoires.

Il est incontestable que même à l'heure actuelle nombreux sont les partisans de ce qu'on a dénommé « la plus belle découverte de la physiologie moderne ».

« Toute objection à la constante, écrit Chabanier, mérite d'être considérée sans portée véritable aussi longtemps qu'elle demeure théorique et qu'elle n'est pas accompagnée de documents expérimentaux ».

A l'opposé et de jour en jour plus nombreux se groupent les cliniciens qui, tout en reconnaissant à la constante d'Ambard un certain intérêt physiologique, se refusent

à voir en elle un moyen d'investigation sûr et précis de la fonction rénale.

Deux auteurs américains, Addis et Watanabe ont même soutenu que les lois d'Ambard ne se vérifiaient pas toujours et que d'autres facteurs que les concentrations de l'urée dans l'urine et dans le sang peuvent intervenir pour régler le débit.

Chaussin, dans sa thèse, va jusqu'à conclure que « la constante ne serait qu'une illusion mathématique dont le caractère spécieux découlerait du fait que le coefficient K, peu sensible aux variations du débit l'est encore moins aux variations de la concentration ».

Quoi qu'il en soit de ces appréciations et tout en nous inspirant du principe d'Ambard nous proposons un procédé pour juger, autant que faire se peut, du travail rénal touchant l'excrétion uréique. Nous considérons deux éléments, d'une part l'urée sanguine et d'autre part la quantité d'urée que débite le rein par minute et par kilogramme de poids du sujet, soit le rapport  $\frac{Ur.}{d}$

En établissant un graphique où nous délimitons des « zones de fonctionnement rénal » nous pouvons situer des points témoins d'un bon ou d'un mauvais fonctionnement du rein. De plus notre zone limitée fait transition entre ces deux états et les observations que nous publions prouvent qu'elle est justifiée.

La lecture de ces observations nous montre en outre que si les résultats que nous obtenons sont en concordance avec ceux donnés par l'épreuve d'Ambard et cela pour les constantes où franchement bonnes ou

franchement mauvaises, en revanche pour les constantes peu élevées, les résultats fournis par les deux épreuves ne sont pas toujours superposables.

Notre procédé a l'avantage d'être d'une grande simplicité, simplicité des calculs (pas d'extraction de racines carrées), simplicité d'interprétation, car nous ne nous servons pas d'un chiffre abstrait pour désigner un phénomène biologique concret. On a pour ainsi dire objectivée l'excrétion rénale de l'urée *en voyant* le travail du rein en fonction de l'azotémie du sujet. Avec les chiffres fournis par la constante d'Ambard, où commence vraiment la déficience rénale ? On ne saurait le dire en vérité.

On peut se rendre compte enfin que notre formule est dénuée de toute exactitude mathématique et cela à dessein. Comment en effet parler d'exactitude quand il s'agit de faits biologiques ? Nous ne connaissons pas encore aujourd'hui la véritable genèse de l'urée dans l'organisme. Mlle Giraud, dans sa thèse très documentée sur les rétentions azotées, écrit.

« Les nombreux procédés imaginés pour étudier le fonctionnement rénal ont montré qu'en réalité la rétention n'est pas toujours proportionnelle à l'imperméabilité rénale ».

« On ne peut établir d'équation, dit Léon Bernard dans sa thèse, entre les termes d'imperméabilité rénale et d'urémie, celle-ci pouvant exister sans imperméabilité rénale et réciproquement, l'imperméabilité rénale ne s'accompagnant pas nécessairement d'urémie ».

Les rétentions azotées constituent au point de vue clinique comme au point de vue biochimique un en-

semble complexe (Mme Giraud). Le poumon, le cœur, l'appareil digestif et la cellule hépatique d'une part, les glandes à sécrétion interne et les tissus d'autre part, et puis le rein comme éliminateur d'urée, tous ces organes concourent au processus. On ne peut présumer de phénomènes biologiques aussi complexes par la modification d'un nombre à sa deuxième décimale.

Il n'y a pas de constante en biologie et si nous avions à la formuler en un mot telle serait notre conclusion : Les phénomènes biologiques, en aucune façon superposables aux phénomènes physiques, ne sauraient être régis comme ces derniers par les lois rigoureuses auxquelles correspondent des formules exactes mathématiquement. Les premiers, au contraire des seconds, ne sont jamais semblables à eux-mêmes, quand bien même on les observe dans des conditions toujours identiques.

## CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous avons étudié dans ce travail la constante d'Ambard telle qu'elle fut établie par son auteur et telle qu'elle est interprétée aujourd'hui.

Se basant sur le rapport entre l'urée sanguine et l'urée urinaire cette épreuve se propose de nous donner, par un chiffre constant chez le sujet normal, la valeur fonctionnelle du rein.

Nous avons été amenés ici à faire de nombreuses réserves tant au point de vue de l'esprit de la constante qu'à celui de la composition de sa formule dont les trois éléments (Ur. C et D), variables dans de fortes proportions, subissent l'influence de nombreux facteurs étrangers au fonctionnement rénal.

Malgré cela, le rapport ne varie que dans d'étroites limites, le dénominateur se couvrant sous deux racines carrées.

En outre, le poids du sujet n'intervient pas de façon suffisamment effective, puisque l'on peut ne pas en tenir compte.

Enfin, bien que de technique très délicate, la constante ne répond pas toujours dans la pratique à ce qu'on est convenu d'attendre de ses résultats.

Donc :

1° Nous proposons, pour remplacer la formule classique d'Ambard, une formule nouvelle basée sur le rapport entre l'urée sanguine et le débit uréique par minute et par kilogramme de poids du sujet, soit  $\frac{Ur}{d}$ .

2° Nous proposons l'établissement d'un graphique pour délimiter des « zones de fonctionnement rénal », dans lesquelles se placeront des points indicateurs de ce bon ou mauvais fonctionnement.

3° Nous avons constaté que lorsque les constantes sont ou franchement bonnes ou franchement mauvaises, notre épreuve est en concordance avec celle d'Ambard.

En revanche pour les constantes peu élevées, les résultats que nous obtenons ne sont pas toujours superposables à ceux donnés par K ; deux sujets à constante égale n'ont pas pour cela un fonctionnement rénal identique (voir les points I et N qui correspondent tous les deux à une constante de 0,14).

Nous avons même pu observer chez un sujet à constante de 0,13 un fonctionnement rénal meilleur que chez un autre dont la constante était de 0,11 seulement (voir les points D et N du graphique).

4° Notre formule, que nos nombreuses observations nous permettent de considérer comme assez proche de la vérité clinique et biologique, a au moins le mérite de tenir compte de la complexité des phénomènes biologiques, surtout quand il s'agit d'un processus où règne encore autant d'inconnues que le métabolisme de l'urée dans l'organisme humain.

Vu : le Président de la thèse,  
ROUSSY.

Vu : le Doyen,  
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :  
Le Recteur de l'Académie de Paris  
Pour le Recteur

MAURELLET.

## BIBLIOGRAPHIE

*Ambard (L.)*. — De l'application de la constante uréo-sécrétoire (Bull. Soc. méd. des Hôp., 3<sup>e</sup> série, XXXVI, 1913).

— Considérations sur les éliminations rénales à l'état normal et pathologique (Presse médicale, XXVI, 1918).

— Physiologie normale et pathologique des reins.

*Aubertin et Parvu*. — La constante uréique chez les hypertendus (C. R. Soc. de Biol., 1912, II).

*Chevassu (M.)*. — Le dosage de l'urée sanguine et la constante uréique chez les urinaires chirurgicaux (Presse médicale, XX, 1912).

*Galan (Fr.)*. — Contribution à l'étude de la constante uréo-sécrétoire chez les prostatiques. Thèse de Lyon, 1913.

*Gautruche (H.)*. — Contribution à l'étude de la constante uréo-sécrétoire chez l'adulte et chez l'enfant. Thèse de Paris, 1912.

*Giraud (Mlle)*. — Etude sur les rétentions azotées. Thèse de Montpellier, 1917.

*Josué et Belloir*. — Contribution à l'étude de l'urée du sang et de la constante chez les cardiaques (Bull. Soc. méd. des Hôp., 3<sup>e</sup> série, XXXVI, 1913).

*Legueu et Chabanier*. — Etude critique de l'azotémie et de la constante d'Ambard (Presse médicale, XXVI, 1918).

*Rigal (Jean)*. — La constante uréo-sécrétoire chez les hypertendus et le pronostic rénal de l'hypertension permanente. Thèse Paris, 1925.

*Roesch (Jean)*. — La ponction uréo-sécrétoire des hypertendus. Thèse de Nancy, 1924.

*Aubertin et Parvu.* — La constante uréique chez les hypertendus (Tribune médicale, janvier 1913).

*Danelopolu, Dimitrescu et Popescu.* — La constante uréo-sécrétoire chez les cardiaques asystoliques. Action de la digitale (Soc. de Biol., 1913).

*Nitesco.* — Sur la constante d'Ambard dans les affections du cœur et dans les scléroses cardio-vasculaires, pulmonaires et cardio-rénales (Soc. de Biol., 1913).

*Petitjean (Robert).* — Quelques troubles du fonctionnement rénal dans la maladie de Basedow. Thèse de Nancy, 1925.

*Aubertin et Rigal.* — La constante uréo-sécrétoire chez les hypertendus et le pronostic rénal de l'hypertension permanente (Bull. Soc. méd. des Hôp., Paris, 1924).

*Bernard (L.).* — Les fonctions du rein dans les néphrites chroniques. Thèse de Paris, 1900.

*Carrion et Guillaumin.* — Sur la détermination de la constante uréo-sécrétoire d'Ambard appliquée à la clinique (Presse médicale, 1912).

*Chabanier (H.).* — Etude des lois numériques de la sécrétion rénale. Thèse pour le doctorat ès Sciences nat., Paris, 1917.

— Signification diagnostique et pronostique de la constante uréo-sécrétoire (Journal de Méd. et de Chir. pratique, 1922).

*Chabanier et Ibarra-Loring.* — Nouveaux documents concernant l'étude des lois numériques de la sécrétion rénale de l'urée (C. R. Soc. de Biol., 1916).

*Chauffard et Lœderich.* — Maladies des reins (in Traité de Médecine et de Thérapeutique. Gilbert et Carnot).

*Chaussin (J.).* — Antagonisme de concentration entre les principales substances dissoutes dans l'urine de

l'homme et des herbivores. Thèse pour le Doctorat  
ès Sciences Physiques, Paris, 1920.

*Etienne et Verain.* — L'hyperfonctionnement rénal compensateur au début de la décompensation cardiaque ; les constantes uréo-sécrétoires basses au cours des cardiopathies (Arch. de Médecine, 1922).

*Legueu (F.).* — Valeur clinique et interprétation de la constante uréo-sécrétoire (Journal d'Urologie, 1913).

*Lian et Chabanier.* — De la sécrétion rénale chez les hypertendus (Gaz. des Hôp., 1913).

*Merklen et Croissant.* — La constante d'Ambard dans quelques états cardiaques et vasculaires (Bull. Soc. méd. des Hôp., Paris, 1913).

*Pasteur Vallery-Radot.* — Etude sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. Thèse de Paris, 1918.

*Picot (G.).* — Action de l'urée sur la sécrétion rénale dans le cas d'oligurie (Journal d'Urologie, 1912).

*Vaquez et Sarajea.* — L'épreuve de la diurèse provoquée comparée aux autres méthodes d'exploration rénale chez les sujets hypertendus (Presse méd., 1923).

*Weill (A.).* — L'azotémie au cours des néphrites chroniques. Thèse de Paris, 1912.

*Widal (F.).* — Les grands syndromes du mal de Bright (Journal méd. français, 1911 et Presse méd., 1912).

*Widal, Weill et Pasteur Vallery-Radot.* — Le pronostic au cours des néphrites chroniques par le seul dosage de l'urée dans le sang. Recherches sur la constante uréo-sécrétoire (Presse méd., 30 mai 1914).





